

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie der
Universität Tübingen

**Die Rolle elektrischer Synapsen beim Abruf
im Schlaf konsolidierter Gedächtnisinhalte**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Brugger, Kerstin

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Derntl

Tag der Disputation: 20.07.2018

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Schlaf	9
1.1.1	Schlafstadien	10
1.1.2	Schlaf im Verlauf der Nacht	11
1.2	Gedächtnissysteme.....	12
1.2.1	Deklaratives Gedächtnis.....	13
1.2.2	Prozedurales Gedächtnis	13
1.2.3	Verfahren zur Untersuchung der Gedächtnissysteme	14
1.3	Mechanismen der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten.....	15
1.3.1	Langzeitpotenzierung	15
1.4	Mechanismen des Abrufs von Gedächtnisinhalten	17
1.4.1	Einflüsse auf den Abrufvorgang.....	17
1.4.2	Abruffests	18
1.5	Schlaf und Gedächtnis	19
1.5.1	Auswirkung von Schlaf auf das Gedächtnis.....	20
1.5.2	Mechanismen der Wirkung von Schlaf auf das Gedächtnis.....	23
1.6	Elektrische Synapsen.....	25
1.6.1	Auswirkung auf das Gedächtnis	26
1.6.2	Auswirkung auf den Schlaf	27
1.7	Mefloquin.....	27
1.7.1	Auswirkung auf das Gedächtnis	29
1.7.2	Auswirkung auf den Schlaf	29
2	Fragestellung	30
3	Probanden, Material und Methoden	32
3.1	Versuchspersonen	32
3.2	Voruntersuchung	32
3.3	Versuchsablauf	33
3.4	Gedächtnisaufgaben	36
3.4.1	Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory	36

3.4.2	Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaare	36
3.4.3	Prozedurale Gedächtnisaufgabe: Fingertapping	37
3.5	Mefloquin.....	38
3.6	Polysomnographische Schlafregistrierung	39
3.7	Blutentnahme	40
3.8	Kontrollvariablen	41
3.8.1	Befindlichkeitsfragebögen.....	41
3.8.2	Psychomotorischer Vigilanztest.....	41
3.8.3	Wortflüssigkeits-Test	42
3.8.4	Merkfähigkeits-Test	42
3.8.5	Nachbefragungsbögen	43
3.9	Statistische Auswertung	43
4	Ergebnisse	45
4.1	Blutwerte	45
4.2	Gedächtnisaufgaben	46
4.2.1	Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory	46
4.2.2	Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaare	47
4.2.3	Prozedurale Gedächtnisaufgabe: Fingertapping	48
4.3	Schlafparameter.....	50
4.4	Kontrollparameter.....	51
4.4.1	Stanford-Schläfrigkeitsskala	51
4.4.2	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	51
4.4.3	Psychomotorischer Vigilanztest.....	52
4.4.4	Wortflüssigkeits-Test	53
4.4.5	Merkfähigkeits-Test	54
4.5	Verblindung der Studie.....	56
5	Diskussion.....	57
5.1	Gedächtnisaufgaben	58
5.1.1	Deklarative Gedächtnisaufgaben.....	58
5.1.2	Prozedurale Gedächtnisaufgabe	60
5.1.3	Wortflüssigkeits-Test	61
5.1.4	Merkfähigkeits-Test	62
5.2	Kontrollparameter.....	63
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick	64

6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis.....	69
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	78
9	Anhang	79
9.1	Fragebögen.....	79
9.2	Tabellen	82
9.3	Abbildungsverzeichnis.....	83
9.4	Tabellenverzeichnis.....	83
10	Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
ANCOVA	Analysis of covariance
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
C3, C4, Cz	Standard-Elektrodenpunkte (zentral links, rechts, Mitte)
Ca ²⁺	Calcium
CA1	Cornu ammonis area 1 des Hippocampus
CA3	Cornu ammonis area 3 des Hippocampus
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBX	Carbenoxolon
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNQX	6-Cyano-7-Nitrochinoxalin-2,3-Dion
Cx36	Connexin 36
DCS	D-Cycloserin
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
F3, F4, Fz	Standard-Elektrodenpunkte (frontal links, rechts, Mitte)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLU	Glukose
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
INR	International Normalized Ratio
K ⁺	Kalium

KZG	Kurzzeitgedächtnis
LTP	Langzeitpotenzierung
LZG	Langzeitgedächtnis
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsbogen
MDRD	Modification of diet in renal disease
Mg ²⁺	Magnesium
MW	Mittelwert
Na ⁺	Natrium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NREM	Non-rapid eye movement
P.	Plasmodium
P3, P4, Pz	Standard-Elektrodenpunkte (parietal links, rechts, Mitte)
PGO	Ponto-geniculo-occipital
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
REM	Rapid eye movement
RWD	Erythrozytenverteilungsbreite
S1- S4	Schlafstadien 1-4
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-R
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SSS	Stanford Schläfrigkeitsskala
SWS	Slow wave sleep
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
WFT	Wortflüssigkeits-Test
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Ein funktionierendes Gedächtnis ist von unschätzbarem großem Wert. Es dient dem bewussten und unbewussten Lernen neuer Fähigkeiten und ermöglicht so die Orientierung und Anpassung an unsere Umwelt und die Interaktion mit unseren Mitmenschen. Wird das Gedächtnis in seiner Funktion eingeschränkt oder vollkommen blockiert, sei es durch eine zentralnervöse Läsion oder dementielle Entwicklungen wie Morbus Alzheimer, steht der Mensch vor entscheidenden neuen Herausforderungen. Um in einem solchen Fall adäquat therapieren zu können, ist es wichtig, die den Gedächtnisfunktionen zugrundeliegenden Prozesse zu verstehen. Dies ist Anlass für umfangreiche Forschungen, die sich in den letzten Jahren nicht zuletzt der Rolle des Schlafs für das Gedächtnis gewidmet haben. Die vorliegende Arbeit befasst sich vor diesem Hintergrund mit einem im Hinblick auf schlafabhängige Gedächtnisprozesse bislang nicht näher beschriebenen Signalsystem, den elektrischen Synapsen oder *Gap Junctions*. Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung der elektrischen Synapsen auf den Abruf von Gedächtnisinhalten zu untersuchen.

1.1 Schlaf

Der Mensch verschläft einen beträchtlichen Teil seines Lebens. Das hat einen guten Grund, da in dieser scheinbar ungenutzten Zeit zahlreiche physiologische Prozesse ablaufen. Stoffwechsel, Immunsystem und endokrines System sorgen während des Schlafs dafür, dass das homöostatische Gleichgewicht aufrechterhalten wird (Horne, 1988). Desweiteren können Auswirkungen von Schlaf auf Thermoregulation (McGinty & Szymusiak, 1990) und Energiekonservierung (Berger & Phillips, 1995) beobachtet werden. Schlaf fördert und verbessert zudem die Gedächtnisbildung (Jenkins & Dallenbach, 1924). Umso folgenschwerer sind daher die Konsequenzen, wenn Schlaf unterdrückt wird. Bei Menschen werden dann kognitive Auswirkungen,

z.B. Konzentrationsschwäche und verringerte Aufmerksamkeit, beobachtet. Weitere Auswirkungen, z.B. der Anstieg von Blutdruck und Entzündungsparametern sowie die Neigung zu Übergewicht, verdeutlichen die Wichtigkeit von Schlaf (Banks & Dinges, 2007). Im Tierversuch führt andauernder Schlafentzug zu Störungen von Körperfunktionen und Verhalten und endet tödlich (Everson et al., 1989).

1.1.1 Schlafstadien

Rechtschaffen und Kales (1968) unterscheiden fünf verschiedene Schlafstadien, mit denen Schlaf beschrieben werden kann: S1, S2, S3, S4 und REM-Schlaf (REM – *rapid eye movement*). Die Unterteilung erfolgt anhand der elektrischen Aktivität des Gehirns sowie der Muskelaktivität und der Bewegungen der Augen. Die vier Schlafstadien S1-S4 können als orthodoxer bzw. non-REM-Schlaf (NREM-Schlaf) zusammen gefasst werden.

Der Wachzustand wird bei geschlossenen Augen im Elektroenzephalogramm (EEG) von einer gemischten, flachen Alpha-Aktivität (8-13 Hz) gekennzeichnet. Zudem treten Lidschlag-Artefakte im Elektrookulogramm (EOG) und hohe Muskelaktivität im Elektromyogramm (EMG) auf. Stadium S1 stellt den Übergang vom Wachzustand zum Schlaf dar. Innerhalb einer Nacht tritt S1 zudem häufig als Folge von Bewegungen auf. Mit nur 1-7 min Dauer ist dieses Schlafstadium sehr kurz. Es enthält weniger als 50% Alpha-Aktivität. Dafür treten vermehrt langsamere Wellen (2-7 Hz) auf. Gelegentlich kommt es zu langsam rollenden Augenbewegungen. Der Muskeltonus ist im Vergleich zum Wachzustand verringert (Rechtschaffen & Kales, 1968).

Zusammen mit S1 stellt Stadium S2 eine weitere Form des leichten Schlags dar (Rechtschaffen & Kales, 1968). Wichtigstes Kennzeichen sind hier die vom Thalamus generierten Spindeln (Steriade & Amzica, 2003) sowie K-Komplexe. Definitionsgemäß haben Spindeln eine Frequenz von 12-14 Hz. K-Komplexe sind Wellen mit einer Dauer von mindestens 0,5 Sekunden, bei denen auf einen steilen negativen Ausschlag direkt eine positive Auslenkung folgt. Es können auch vereinzelt Delta-Wellen auftreten. Dabei handelt es sich

um niedrigfrequente Oszillationen mit einer Frequenz von 0,5-2 Hz und einer Amplitude $> 75 \mu\text{V}$, die aus dem Neocortex stammen (Rechtschaffen & Kales, 1968).

Die Stadien S3 und S4 bilden zusammen den Tiefschlaf, der auch Deltaschlaf oder *slow wave sleep* (SWS) genannt wird. Die Unterscheidung erfolgt durch den Anteil an Delta-Wellen. Dieser beträgt in S3 20-50% und in S4 $> 50\%$. Zusätzlich können in beiden Phasen sowohl Spindeln als auch K-Komplexe auftreten (Rechtschaffen & Kales, 1968).

Dem gegenüber steht der REM-Schlaf oder paradoxer Schlaf. Er zeichnet sich durch eine gemischte, niedrigfrequente Theta-Aktivität (2-7 Hz) und schnelle, zackige Augenbewegungen aus. Gleichzeitig können kurze phasische Aktivitäten der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur bei gleichzeitiger Atonie der übrigen Muskulatur auftreten, was sich in einem überwiegend flachen EMG widerspiegelt. Spindeln und K-Komplexe treten hier höchstens vereinzelt auf. Zu Beginn einer REM-Phase können Sägezahnwellen auftreten (Rechtschaffen & Kales, 1968). Diese Wellen haben eine Frequenz von 2-5 Hz sowie eine Amplitude von 20-100 μV (Sato et al., 1997). Von Zeit zu Zeit werden vom pontinen Hirnstamm PGO-Wellen (ponto-geniculo-occipitale Aktivität) zum Nucleus geniculatus lateralis und dem visuellen Cortex ausgesendet (Datta et al., 2008; Mouret et al., 1963). Es wird angenommen, dass die REM-Augenbewegungen durch PGO-Wellen verursacht werden (Peigneux et al., 2001).

Nach dem aktuellen, klinisch orientierten Manual der „American Academy of Sleep Medicine“ werden die Stadien S1 bis S4 als N1, N2 und N3 bezeichnet, wobei N3 die herkömmlichen Stadien S3 und S4 umfasst; der REM-Schlaf wird dabei als R gekennzeichnet (Iber et al., 2007). Die vorliegende experimentelle Arbeit an jungen, gesunden Probanden behält die traditionelle Terminologie bei.

1.1.2 Schlaf im Verlauf der Nacht

Während einer Nacht erfolgt eine bestimmte Abfolge der einzelnen Stadien, die sich zyklisch wiederholt. Bei einem achtstündigen Nachtschlaf finden fünf bis

sechs dieser Zyklen statt. Sie dauern jeweils etwa 90 Minuten und enthalten der Reihe nach die Stadien S1-S4 mit anschließendem REM-Schlaf (Bixler et al., 1986). Dabei fällt auf, dass Tiefschlafphasen v.a. in der ersten Hälfte der Nacht auftreten. REM-Schlaf überwiegt hingegen in der zweiten Hälfte der Nacht. Hier erreicht der Mensch die Stadien S3 und S4 in der Regel nicht mehr (Barrett & Ekstrand, 1972; Dement & Kleitman, 1957).

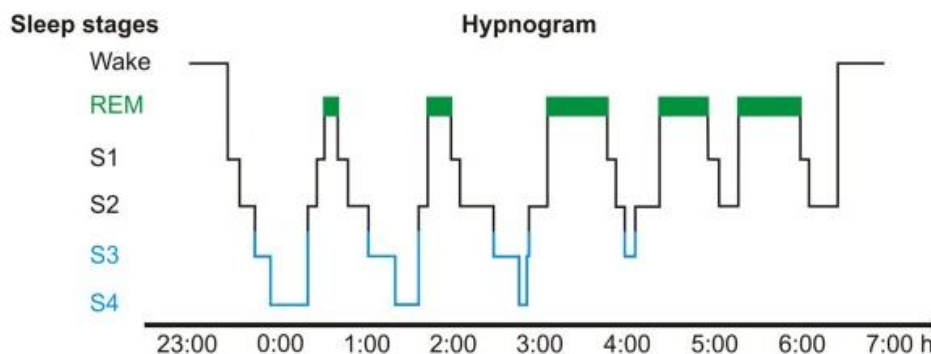


Abbildung 1: Architektur der Schlafes: Verlauf der Schlafstadien in einer Nacht (Feld & Diekelmann, 2015).

Wird von einer nächtlichen Schlafdauer von acht Stunden ausgegangen, so liegt beim jungen, gesunden Erwachsenen der Anteil an S1 bei 4-9%, an S2 bei 45-60% und an SWS bei etwa 10-25%. Der Anteil an REM-Schlaf beträgt 18-25% (Dijk, 2009).

1.2 Gedächtnissysteme

Im Allgemeinen unterscheidet man zwei Gedächtnissysteme: das deklarative und das prozedurale Gedächtnis. Beide Systeme sind für unterschiedliche Fähigkeiten und die Bearbeitung unterschiedlicher Aufgaben zuständig. Die beiden Gedächtnissysteme arbeiten jedoch nicht völlig unabhängig voneinander, sondern interagieren (Poldrack et al., 2001) und interferieren (Fischer et al., 2006) miteinander.

1.2.1 Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative oder explizite Gedächtnis umfasst die Fähigkeit, bewusst Fakten, Orte, Melodien, Gesichter, Ereignisse usw. abzuspeichern und abzurufen bzw. wiederzuerkennen (Squire & Zola, 1996). Es kann weiter in das semantische Gedächtnis für orts- und zeitunabhängige Fakten, Regeln und Wahrnehmungen sowie das episodische Gedächtnis für biographische Ereignisse unterteilt werden (Squire et al., 1993).

Die das deklarative Gedächtnis etablierenden Hirnstrukturen liegen in der Hippocampus-Formation, der entorhinalen und perirhinalen Rinde und dem medialen Temporallappen. Auch Teile des Dienzephalons sind daran beteiligt (Squire & Zola, 1996). Der Lernvorgang erfolgt hier zwar sehr schnell, die Gedächtnisinhalte sind jedoch auch sehr anfällig für Interferenzen und werden schneller vergessen (Wixted, 2004). Wie der Lernvorgang, so ist auch der Abrufvorgang nur bewusst möglich. Speicherung und Abruf der Gedächtnisspuren erfolgen über den Neocortex (Squire & Zola, 1996). Die Wiedergabe kann nur nach einem abgeschlossenen Konsolidierungsprozess und durch einen aktiven Suchvorgang erfolgen. Dazu werden geeignete Hinweisreize benötigt (Godden & Baddeley, 1975).

1.2.2 Prozedurales Gedächtnis

Das prozedurale oder implizite Gedächtnis ermöglicht es, unbewusst Bewegungsabläufe und Verhaltensmuster zu erlernen und wiederzugeben. Dazu gehören z.B. die klassische Konditionierung, das Erlernen von motorischen Fähigkeiten, das perzeptuelle Gedächtnis und *Priming*.

Es fußt auf der Aktivität neocorticaler Strukturen und greift darüber hinaus auf Striatum, Amygdala und Cerebellum zurück. Am Anfang der prozeduralen Gedächtnisausbildung ist jedoch auch der Hippocampus beteiligt (Squire & Zola, 1996). Die Lernvorgänge des prozeduralen Gedächtnisses benötigen mehrere Wiederholungen. Sind die Gedächtnisinhalte aber erst einmal im Langzeitgedächtnis gespeichert, bleiben sie dort sehr lange bestehen (Born et al., 2006). Für den Abruf ist kein aktiver Suchprozess notwendig.

Stattdessen erfolgt er reflexhaft auf bestimmte Reize (Birbaumer & Schmidt, 2010, S. 621).

1.2.3 Verfahren zur Untersuchung der Gedächtnissysteme

Was allgemein als Gedächtnis bezeichnet wird, ist das Ergebnis dreier hintereinander ablaufender Prozesse: Enkodierung ist das Erlernen neuer Inhalte. Konsolidierung steht für die Festigung im Langzeitgedächtnis durch Integration in bestehende neuronale Strukturen, wodurch die Speicherung oder Retention, der Informationen ermöglicht wird. Abruf beschreibt die Abfrage von bereits gelernten und gefestigten Gedächtnisinhalten (Diekelmann et al., 2009). Es existieren viele Verfahren, mit denen die beiden Gedächtnissysteme untersucht werden können. Bei allen wird dafür das Zusammenspiel der drei Komponenten betrachtet. Nach dem Training wird ein Intervall für die Konsolidierung im Schlaf- oder Wachzustand frei gelassen, an welches sich dann der Abruf des neu Erlernten anschließt. Der Vergleich der Ergebnisse nach der Lernphase sowie nach dem Abruf beschreibt die Leistungsfähigkeit des entsprechenden Gedächtnissystems.

So kann das deklarative Gedächtnis mit dem Lernen von Wortpaar-Listen, dem „word-pair association task“ (s. Kapitel 3.4.2) gemessen werden (Feld et al., 2013). Andere Testansätze sind das Lernen von Bildpaaren wie im „visuospatial 2D object-location task“ (s. Kapitel 3.4.1), detailliert beschrieben in Rasch et al. (2007). Auch Wahrscheinlichkeits-Voraussagen wie z.B. das Vorhersagen eines Wetterberichts im „probabilistic classification learning“ (Squire & Zola, 1996) finden dabei Anwendung. Bei der Untersuchung des prozedurales Gedächtnisses kommen häufig motorische Tests zum Einsatz, z.B. der in Kapitel 3.4.3 näher beschriebene „sequential finger tapping task“ (Walker et al., 2003). Des Weiteren werden Tests verwendet, die das unbewusste Erkennen von Strukturen, z.B. innerhalb einer Buchstabenreihe im „artificial grammar learning“ (Squire & Zola, 1996), untersuchen. Da die angewandten Gedächtnistests nie ausschließlich deklarativer oder prozeduraler Art sind, interagieren beide Systeme sowohl während des Lernvorgangs als auch bei der Konsolidierung miteinander (Peigneux et al., 2001).

Näherungsweise wird aber angenommen, dass die jeweiligen Tests vorrangig die eine oder die andere Gedächtnisform darstellen.

1.3 Mechanismen der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten

Jeder Reiz aus unserer Umwelt wird über das sensorische Gedächtnis aufgenommen und informiert den Menschen über den Zustand der Umgebung. Je nach Relevanz findet die entsprechende Gedächtnisspur Eingang in das Kurzzeitgedächtnis (KZG). Mit einer Speicherkapazität von nur wenigen Minuten ermöglicht es das Ausführen von Aufgaben. Es wird deshalb auch Arbeitsgedächtnis genannt. Durch Organisation und assoziative Verknüpfungen können die noch unbeständigen Gedächtnisspuren danach in die dauerhafte Form des Langzeitgedächtnisses (LZG) übergehen, wo sie für Monate bis Jahre bestehen können (McGaugh, 2000).

1.3.1 Langzeitpotenzierung

Der Psychologe Hebb stellte 1949 eine Regel zur Veränderbarkeit von neuronalen Schaltkreisen auf: Erregt ein Neuron durch überschwellige Reize wiederholt ein anderes Neuron, so führt dies zu Änderungen in Stoffwechsel- und Wachstumsvorgängen der Neurone und somit zu einer Steigerung der Effizienz der Erregungsweiterleitung zwischen ihnen. Damit gilt er als Erstbeschreiber der neuronalen Plastizität (Hebb, 1949). Die Stärkung synaptischer Verbindungen wird durch das Phänomen der Langzeitpotenzierung (LTP) erklärt (Bliss & Lomo, 1973). LTP kann durch glutamaterge Rezeptoren an Neuronen im gesamten Zentralnervensystem (ZNS) generiert werden. Sie tritt aber v.a. in den Regionen auf, die für Lernvorgänge und Gedächtnis zuständig sind (Malenka & Nicoll, 1999). LTP findet hauptsächlich in Wachphasen und dem REM-Schlaf, aber nur in sehr geringem Umfang im Tiefschlaf statt (Bramham & Srebro, 1989).

Zwei der insgesamt drei im menschlichen Körper vorkommenden glutamatergen Rezeptoren, der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) sowie

der AMPA-Rezeptor (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure) werden vorrangig mit der Entstehung von LTP in Verbindung gebracht. Bei normaler Erregung eines Neurons bewirkt der Neurotransmitter Glutamat die Öffnung des AMPA-Rezeptors in der postsynaptischen Membran und damit den Einstrom von Natrium (Na^+). Der NMDA-Rezeptor ist in diesem Zustand von einem extrazellulären Magnesium-Ion (Mg^{2+}) blockiert. Wird die postsynaptische Zelle jedoch durch mehrere Erregungsübertragungen depolarisiert, so löst sich das Mg^{2+} -Ion. Folglich wird der Na^+ -Einstrom verstärkt und es kommt zusätzlich zu einem Calcium-Einstrom (Ca^{2+}). Die nun erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration ist ein entscheidender Faktor für die Entstehung der LTP. Durch den Ca^{2+} -Einstrom wird ein Signal-Transduktions-Mechanismus in Gang gesetzt, wodurch bislang inaktive Rezeptoren aktiviert werden können; die Empfindlichkeit für Glutamat steigt und es werden zusätzliche AMPA-Rezeptoren gebildet (Malenka & Nicoll, 1999).

Somit kommen AMPA- und NMDA-Rezeptoren unterschiedliche Aufgaben zu. Der AMPA-Rezeptor ist für die schnelle Signalübertragung verantwortlich, während der NMDA-Rezeptor der reizabhängigen Generierung von LTP dient (Malenka & Nicoll, 1999). Bei Erhöhung der Effektivität der NMDA-Rezeptoren durch Gabe des Koagonisten D-Cycloserin (DCS) kann die deklarative Gedächtnisbildung im Schlaf verstärkt werden (Feld et al., 2013). Durch die Antagonisierung von NMDA-Rezeptoren kann hingegen die Entstehung von LTP blockiert werden. Die synaptische Grundaktivität bleibt davon unbeeinträchtigt (Collingridge et al., 1983). Die Unterdrückung von LTP beeinträchtigt wiederum den Enkodierungsprozess. Dies verdeutlicht die Bedeutung der NMDA-Rezeptoren für die synaptische Plastizität im Hippocampus (Bast et al., 2005). Die LTP hat zudem Auswirkungen auf die Proteinbiosynthese, indem Transkription und Translation angeregt werden. Die gesteigerte Proteinbiosynthese führt zur Bildung von Enzymen, die z.B. Neurotransmitter oder Rezeptormoleküle synthetisieren bzw. abbauen können (Tonegawa et al., 2015).

Aufgrund dieser Mechanismen bildet die LTP die Grundlage der synaptischen Konsolidierung (*synaptic consolidation*). Dies bedeutet, dass die

synaptischen Kontakte der Neurone beim Training andauernd aktiviert werden und sich so die neuronalen Schaltkreise verstärken (Dudai, 2004). Das übergreifende Konzept der Konsolidierung auf System-Ebene (*system-level consolidation*) wird in Kapitel 1.5.2.1 näher beschrieben.

1.4 Mechanismen des Abrufs von Gedächtnisinhalten

Ein funktionierendes Gedächtnis umfasst nicht nur die Fähigkeit der Retention von Informationen, sondern auch den Abruf derselben bei Bedarf. Die Suche nach einem bestimmten Gedächtnisinhalt wird durch einen oder mehrere Hinweisreize ausgelöst. Dies können beispielsweise Wörter, Bilder, Musik oder Gerüche sein. Besteht im Gehirn eine Verknüpfung zwischen Hinweis und Zielerinnerung, so lässt sich der Gedächtnisinhalt wiedergeben (Baddeley, Eysenck & Anderson, 2009, S. 165). Somit stellt der Abruf eine Form der Reaktivierung von Gedächtnisinhalten (s. Kapitel 1.5.2.1) dar (Tayler et al., 2013).

1.4.1 Einflüsse auf den Abrufvorgang

Die Effizienz des Abrufs von expliziten Gedächtnisinhalten ist von den unterschiedlichsten Faktoren abhängig. Generell gilt, dass das episodische Gedächtnis (Herron & Wilding, 2006) sowie strukturierte Informationen (Bousfield, 1953) am effektivsten wiedergegeben werden können.

Damit ein Hinweisreiz nützlich ist, muss er während der Enkodierung präsent gewesen und in die Gedächtnisspur mit eingebaut sein (Baker & Santa, 1977). So ist der Abruf erleichtert, wenn die Bedingungen bei Training und Abruf gleich sind. Dies beinhaltet zum einen Einflüsse der äußeren Umwelt, aber auch eigene Ideen und Gedanken (Baddeley, Eysenck & Anderson, 2009, S.168f). Es ist beispielsweise hilfreich, wenn der Abruf im gleichen Raum erfolgt, in dem gelernt wurde (Tulving & Thomson, 1973). Außerdem ist es einfacher, Inhalte in derselben Sprache wiederzugeben, in der sie erlernt wurden (Marian & Neisser, 2000). Auch Einflüsse von pharmakologisch

wirksamen Substanzen auf den Abrufprozess konnten untermauert werden. Unter Alkoholeinfluss gelernte Informationen können nüchtern oftmals deutlich schwieriger wiedergegeben werden, als wenn der Abruf unter erneutem Alkoholeinfluss stattfindet (Goodwin et al., 1969). Ebenso wirken sich Emotionen beim Training auf den Abruf aus. So werden die Erinnerungen besser abgerufen, die zum aktuellen Gemütszustand passen. Dabei gibt es keine Unterschiede, ob es sich um einen positiven oder negativen Gemütszustand handelt (Blaney, 1986). Je nach Strategie des Abrufs werden unterschiedliche Inhalte erinnert. Es können mehr Informationen abgerufen werden, wenn man sich an eine Sache aus mehreren verschiedenen Perspektiven erinnert (Anderson & Pichert, 1978). Das Ausmaß der Verknüpfung zwischen Hinweis und Ziel ist ebenfalls ausschlaggebend für einen erfolgreichen Abruf. Es existieren stärker und schwächer ausgebildete gedankliche Verknüpfungen. Dementsprechend können manche Erinnerungen schneller und einfacher wieder gegeben werden, während andere langsamer und schwerer abgerufen werden. Auch die Anzahl an Hinweisen ist entscheidend, denn je mehr passende Hinweise gleichzeitig zur Verfügung stehen, desto leichter fällt der Abruf (Baddeley, Eysenck & Anderson, 2009, S. 169f).

Einige Effekte können den Abrufvorgang jedoch auch erschweren. Dies ist z.B. der Fall, wenn die Probanden beim Abruf gleichzeitig eine zweite Aufgabe lösen sollen, die eine hohe Aufmerksamkeit erfordert. Soll der Proband Zielwörter abrufen, lenken andere Wörter stärker ab, als es beispielsweise Bilder oder Zahlen tun (Fernandes & Moscovitch, 2000).

1.4.2 Abruftests

Es werden direkte und indirekte Abruftests unterschieden. Direkte Tests beziehen sich auf explizite Gedächtnisinhalte, die bewusst wiedergegeben werden können (Richardson-Klavehn et al., 1994). Man unterscheidet dabei Abruf (*recall*) von Wiedererkennung (*recognition*). Beim Abruf muss der Proband eine Aufgabe lösen, wobei der zum Lernzeitpunkt gegebene Stimulus

nicht mehr vorhanden ist. Dies kann hinweisreizgekoppelt (*cued recall*) oder frei (*free recall*) erfolgen (Thomson & Tulving, 1970; Tulving & Psotka, 1971). Bei der Wiedererkennung (Freund et al., 1969) wird der Proband während des Abrufftests mit einem Stimulus konfrontiert und muss dann entscheiden, ob dieser Stimulus bereits während des Lernens vorgegeben wurde. An der Wiedergabe von Gedächtnisinhalten beim Abruf ist v.a. der Hippocampus beteiligt, seine Funktion für Wiedererkennung ist hingegen weniger entscheidend (Bastin et al., 2004). Die Ergebnisse für beide Abruf-Varianten belegen, dass Schlaf eine stärkere Wirkung auf das Gedächtnis hat, als es bei der Wiedererkennung der Fall ist (Gillund & Shiffrin, 1984).

Indirekte Gedächtnistests hingegen unterscheiden sich durch das Fehlen von Kontext-Hinweisen (Richardson-Klavehn et al., 1994). Auch Inhalt und Ort der Gedächtnisspuren im Gehirn sind anders organisiert. Diese Tests funktionieren deshalb auch bei Personen mit Hirnschäden, die nicht mehr aktiv auf ihr Kurzzeitgedächtnis zurück greifen können (Schacter, 1987). In der Regel lernen die Probanden bei diesen Tests zuerst eine Liste von Wörtern. Zu einem späteren Zeitpunkt müssen dann Aufgaben gelöst werden, in denen teilweise Wörter aus der Liste vorkommen. So sollen beispielsweise einzelne fehlende Buchstaben innerhalb eines Wortes richtig ergänzt werden. Dabei fallen den Versuchspersonen meist zuerst die Wörter ein, die ihnen davor gezeigt wurden, auch wenn ihnen dieser Zusammenhang nicht bewusst ist (Baddeley, Eysenck & Anderson, 2009, S.174f).

1.5 Schlaf und Gedächtnis

Aufnahme und Wiedergabe von neu erlernten Fähigkeiten finden im Wachzustand statt. Schlaf fördert hingegen insbesondere die Festigung von neu gelernten Gedächtnisinhalten (McClelland et al., 1995). Die Stabilisierung der Gedächtnisspuren lässt sich als Erklärung nutzen, warum es während des Schlafes zum Verlust des Bewusstseins kommt. Die begrenzte Anzahl an Neuronen im Gehirn wird sowohl für Lernprozesse am Tag als auch für nächtliche Konsolidierungsprozesse genutzt. Auf diese Weise können beide

Vorgänge, die dieselben Nervenverbände nutzen, voneinander getrennt ablaufen und eine gegenseitige Beeinträchtigung wird vermieden (Born et al., 2006).

1.5.1 Auswirkung von Schlaf auf das Gedächtnis

Schon seit langem ist bekannt, dass die Gedächtnisbildung durch Schlaf unterstützt und gefördert wird. Beobachtungen haben gezeigt, dass sich Probanden zusammenhangslose Silben besser merken können, wenn sie zwischen Lernen und Abruf die Möglichkeit zu schlafen hatten (Jenkins & Dallenbach, 1924). Um die gedächtnisförderlichen Wirkungen SWS und REM-Schlaf zuordnen zu können, wurde oftmals eine selektive REM-Deprivation durchgeführt. Dabei werden die Probanden bei den ersten Anzeichen von REM-Schlaf geweckt (Karni et al., 1994). Dies führt jedoch zu erheblichem Stress für die Probanden, weshalb solche Ergebnisse kritisch bewertet werden (Born & Gais, 2000). Verlässlichere Ergebnisse können erzielt werden, in dem die unterschiedlichen Auswirkungen der SWS-dominierten ersten Nachthälfte und der REM-Schlaf-dominierten zweiten Nachthälfte untersucht werden (Barrett & Ekstrand, 1972). So konnte belegt werden, dass die Festigung von deklarativen Gedächtnisinhalten bevorzugt während des SWS geschieht. REM-Schlaf begünstigt hingegen hauptsächlich prozedurale Gedächtnisspuren (Plihal & Born, 1997) und das emotionale Gedächtnis (Wagner et al., 2001). Dabei sind die positiven Auswirkungen von Schlaf auf das Gedächtnis primär nicht von einer bestimmten Schlafenszeit und damit vom zirkadianen Rhythmus abhängig. Viel entscheidender ist, dass überhaupt geschlafen wird (Fischer et al., 2002).

Es wird zudem angenommen, dass Schlaf auch eine gegensätzliche Wirkung hat und den oben beschriebenen Vorgängen entgegen wirken kann. So soll Schlaf auch für das gezielte Vergessen von Gedächtnisinhalten und somit für die Schaffung von freiem Speicherplatz im Gehirn sorgen (Feld & Born, 2017; Hardt et al., 2013).

1.5.1.1 Unterscheidung nach Gedächtnisformen

Deklarative Gedächtnisinhalte (s. Kapitel 1.2.1) werden durch Schlaf stabilisiert, sodass sie weniger stark durch Interferenzen beeinträchtigt werden (Ellenbogen et al., 2006). Zunächst instabile, im Hippocampus gespeicherte deklarative Gedächtnisspuren werden so in den Neocortex übertragen und dort gefestigt (Born et al., 2006; McClelland et al., 1995). Der Effekt ist dabei größer, wenn der Schlaf zeitnah nach dem Lernen, d.h. innerhalb der nächsten drei Stunden, erfolgt (Gais et al., 2006). Auch kurzzeitige Schlafphasen von wenigen Minuten bis zu einer Stunde können das deklarative Gedächtnis stärken. Dies betrifft aber hauptsächlich den initialen Konsolidierungsprozess und kann eine ganze Nacht mit Schlaf, in der alle Schlafstadien durchlaufen werden, nicht ersetzen (Diekelmann & Born, 2010).

Für das prozedurale Gedächtnis (s. Kapitel 1.2.2) gehen die positiven Auswirkungen von Schlaf sogar noch weiter. Viele Studien, z.B. von Karni et al. (1994) und Walker et al. (2002), konnten zeigen, dass prozedurale Gedächtnisspuren nicht nur gefestigt und vor Interferenzen geschützt werden, sondern dass sich die motorischen Fähigkeiten durch Schlaf sogar deutlich verbessern. Die Spuren von motorischen Übungen sind in den ersten beiden Stunden nach dem Lernvorgang sehr instabil und können leicht überschrieben werden. Innerhalb von acht Stunden werden sie aber schon im Wachzustand so weit gefestigt, dass sie vor Interferenzen gut geschützt sind (Brashers-Krug et al., 1996; Walker, 2005). Durch einen kurzen Mittagsschlaf nach dem Training können die Gedächtnisinhalte schneller vor störenden Einflüssen geschützt werden, eine deutliche Verbesserung der gelernten Fähigkeiten ist jedoch nur durch eine durchgeschlafene Nacht möglich (Korman et al., 2007). Dabei ist die Abfolge von Schlaf und Wachzustand zwischen Training und Abfrage für die nachträgliche Verbesserung der Übung nicht entscheidend (Walker et al., 2002).

Schlaf festigt bevorzugt und effektiver explizit gelernte Aufgaben, egal ob diese deklarativ oder prozedural sind. Entscheidend ist dabei die Menge an NREM-Schlaf. Erstaunlicherweise ist bei implizit gelernten Übungen die Leistung sowohl nach einem Schlaf- als auch nach einem Wachintervall

verbessert. Voraussetzung dafür ist eine ausreichend lange Zeitspanne zwischen Lernen und Abruf (Robertson et al., 2004).

1.5.1.2 Besonderheiten der Gedächtnisbildung im Schlaf

Während des Schlafs wird das Gedächtnis nicht nur gefestigt, sondern auch umstrukturiert. Dabei werden die neuen Informationen zuerst miteinander verknüpft und dann mit den Netzwerken von bereits bekannten Informationen verbunden. Anschließend kann aus allen bestehenden Informationen ein globales Wissen herausgefiltert werden (Walker & Stickgold, 2010). Auf diese Weise kann Schlaf dazu beitragen, tiefere Einsicht in komplexe Strukturen zu erlangen, wodurch die Qualität der Erinnerungen verbessert wird. Die Aufgabe kann dann schneller gelöst werden, ohne dass der Grund dafür den Versuchspersonen bewusst ist (Wagner et al., 2004). Ist das Wissen für die Zukunft von Bedeutung, so wird der Konsolidierungsvorgang ebenfalls stark davon beeinflusst. Dies zeigt sich durch Versuche, in denen den Probanden für gutes Abschneiden eine höhere finanzielle Belohnung in Aussicht gestellt wird (Fischer & Born, 2009). Emotional beeinflusste Gedächtnisinhalte zeigen eine erstaunliche Widerstandsfähigkeit gegen das Vergessen und bleiben über Jahre bestehen. Dafür ist bereits ein kurzes Schlafintervall von drei Stunden ausreichend (Wagner et al., 2006). Die Konsolidierung ist auch dann verbessert, wenn der Lernvorgang z.B. von einem Geruchsreiz begleitet wird und dieser dann während des SWS wiederholt dargeboten wird (Rasch et al., 2007). Dies gilt aber nur für den Schlaf, denn im Gegensatz dazu führt eine Konfrontation mit solchen Reizen während des Wachzustands zur Schwächung bzw. Zerstörung der Gedächtnisspuren (Diekelmann et al., 2011). Dieses Konzept der Reaktivierung von Gedächtnisspuren im Schlaf wird in Kapitel 1.5.2.1 näher erläutert.

1.5.2 Mechanismen der Wirkung von Schlaf auf das Gedächtnis

Die Gedächtnisbildung im Schlaf erfordert das Zusammenspiel der unterschiedlichsten Faktoren. Dazu zählen z.B. verschiedene Schlafstadien, anatomische Strukturen und biochemische Prozesse.

So spielt beispielsweise Acetylcholin (ACh) eine wichtige Rolle in der Kommunikation zwischen Hippocampus und Neocortex (Hasselmo et al., 1996). Im Wachzustand herrscht eine hohe ACh-Aktivität. Dadurch wird die Kommunikation innerhalb des Hippocampus zwischen der Cornu ammonis area 1 (CA1) und der Cornu ammonis area 3 (CA3) gehemmt und der Informationsfluss von Hippocampus zu Neocortex wird reduziert. Folglich können beim Wachen die Informationen nur vom Neocortex zum Hippocampus getragen werden. Das entspricht dem Mechanismus der Enkodierung. Im Gegensatz dazu steht die niedrige ACh-Aktivität während des SWS. Diese ermöglicht wiederum den Transport von Informationen vom Hippocampus zurück in den Neocortex (Buzsaki, 1989). Somit beeinflusst ACh den Wechsel vom Wach- in den Schlafzustand und damit auch die Umschaltung von der Informationsaufnahme zur Festigung der Informationen (Hasselmo, 1999).

Das in der Nebenniere produzierte Stresshormon Cortisol hemmt ebenfalls die Kommunikation zwischen CA1 und CA3 sowie den Transfer von Informationen aus CA1-Neuronen in andere Hirnstrukturen. Dadurch werden spontane Reaktivierungen von neu gelernten Gedächtnisspuren unterdrückt (De Kloet et al., 1998). Im Verlauf der Nacht zeigt sich ein Minimum an Cortisol in der ersten Nachthälfte, gefolgt von einem langsamen Anstieg, der etwa zum Zeitpunkt des Erwachens sein Maximum erreicht. Diese geringe Cortisolkonzentration während des SWS wirkt sich positiv auf die Gedächtniskonsolidierung aus (Plihal & Born, 1999).

1.5.2.1 Reaktivierung von Gedächtnisinhalten

Die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten, auch Konsolidierung auf System-Ebene genannt, kann ein entscheidender Grund für den positiven Effekt von Schlaf auf das Gedächtnis sein. Nach diesem Konzept werden die neu

gelernten Inhalte während des Schlafs reaktiviert und vom Kurzzeitspeicher im Hippocampus in den Langzeitspeicher des Neocortex übertragen (Rasch et al., 2007; Wilson & McNaughton, 1994). Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) konnten zeigen, dass die Gedächtnisspuren im Schlaf reorganisiert und an anderen Stellen im Gehirn reaktiviert werden (Maquet et al., 2003).

Im Wachzustand werden neue Informationen im Neocortex verarbeitet und dann vorübergehend im Hippocampus gespeichert. Die Reaktivierung der Inhalte erfolgt in den sich anschließenden Schlafphasen. Dazu kommt es hauptsächlich während des SWS. In geringerem Ausmaß treten die Reaktivierungen aber auch während des REM-Schlafs auf (Louie & Wilson, 2001). Die Aktivierung läuft für deklarative Inhalte während des SWS und für prozedurale Inhalte im REM-Schlaf ab (Born et al., 2006). Dabei werden im SWS dieselben Hirnareale reaktiviert, die bereits während des Lernens aktiv waren (O'Neill et al., 2010). Die Reaktivierung von Gedächtnisnetzwerken im Hippocampus sowie die weitere Übertragung der Inhalte zum Neocortex werden über NMDA- und AMPA-Rezeptoren vermittelt (Behrens et al., 2005).

Der Dialog zwischen Hippocampus und Cortex wird durch elektrische Oszillationen unterschiedlicher Frequenzen ermöglicht. Eine besondere Bedeutung haben dabei langsame Oszillationen, oder *slow oscillations*, mit einer Frequenz von < 1 Hz (Molle & Born, 2011). Diese entstehen v.a. im präfrontalen Cortex und breiten sich dann als wandernde Wellen über den gesamten Neocortex aus. Dabei spiegeln sie weitreichende An- und Abstiege der neuronalen Aktivität im Neocortex wieder (Steriade & Timofeev, 2003). Ein erhöhtes Vorkommen an langsamen Oszillationen ist in den Hirnregionen zu beobachten, die bereits im Lernvorgang aktiv waren (Hoffman & McNaughton, 2002). Wurden die langsamen Oszillationen bei Probanden während des SWS mit Frequenzen < 1 Hz stimuliert, verbesserte sich die Wiedergabe von zuvor gelernten Wortpaaren (Marshall et al., 2006). Die Synchronität der Neurone ist nicht nur auf den Neocortex begrenzt, sondern weitet sich auch auf andere Strukturen aus. Vermutungen zufolge wird im Hippocampus dadurch die Bildung von sog. *sharp wave ripples* und im Thalamus die Entstehung von

Spindelaktivität ausgelöst (Buzsaki & Draguhn, 2004; Steriade, 1999). Spindeln sind Feldpotentiale mit einer an- und absteigenden Frequenz von 7-14 Hz (Steriade et al., 1993), durch die LTP ausgelöst werden kann (Rosanova & Ulrich, 2005). Unter sharp wave ripples versteht man hingegen schnelle depolarisierende Potentiale aus CA3, mit einer Frequenz von 100-300 Hz, welche die Weiterverarbeitung der Gedächtnisinhalte ermöglichen (O'Neill et al., 2010). Mittels Spindelaktivität können die Gedächtnisinhalte dann zurück in den Neocortex transportiert werden (Steriade & Timofeev, 2003). Dort wird über LTP die neuronale Plastizität angeregt und die Informationen gehen in das Langzeitgedächtnis über (Born et al., 2006). Werden sharp wave ripples unterdrückt, so ist die Gedächtnisausbildung beeinträchtigt (Girardeau et al., 2009).

1.6 Elektrische Synapsen

Elektrische Synapsen, auch Gap Junctions genannt, sind tunnelförmige Proteine in der Plasmamembran von Zellen. Sie dienen der direkten elektrischen Kommunikation zwischen Zellen durch den Austausch geladener Teilchen (Kumar & Gilula, 1996) und ermöglichen zudem den metabolischen Austausch in Form von passiver Diffusion (Sohl et al., 2005). Die elektrischen Synapsen setzen sich aus zwei Connexonen zusammen. Ein Connexon besteht aus sechs Untereinheiten, den Connexinen, wovon mehr als 20 verschiedene bekannt sind (McCracken & Roberts, 2006). Connexin 36 (Cx36) wurde bevorzugt in elektrischen Synapsen zwischen Neuronen des Nucleus olivarius inferior, aber auch in anderen Gehirnregionen, z.B. Thalamus, Hippocampus, Neocortex und Hirnstamm, gefunden (Condorelli et al., 2000).

Als Präpotentiale werden schnelle Depolarisationen mit hoher Amplitude bezeichnet, die häufig in Neuronen des Hippocampus auftreten. Sie entstehen durch elektrische Kopplung und werden mittels elektrischer Synapsen weitergeleitet. Auf diese Weise entsteht eine sehr schnelle elektrische Kommunikation zwischen den Neuronen (Schmitz et al., 2001). Die elektrische Weiterleitung ist am schnellsten, wenn die elektrischen Synapsen zwischen den

Axonen lokalisiert sind (Draguhn et al., 1998). Die Leitfähigkeit der elektrischen Synapsen kann auch durch intrazelluläre Substanzen beeinflusst werden. So führt z.B. cAMP zu einer erhöhten Leitfähigkeit (Bennett et al., 1991). Werden die elektrischen Synapsen hingegen durch einen Gap Junction-Blocker oder einen niedrigeren pH-Wert gehemmt, so werden Amplitude und Steigung der Präpotentiale verringert (Schmitz et al., 2001). Elektrische Synapsen ermöglichen zusätzlich die Synchronisierung der Aktivität zwischen Interneuronen (Fricker & Miles, 2001). Bereits zwei elektrische Synapsen pro Zelle sind für die Generierung von synchroner neuronaler Aktivität ausreichend (Draguhn et al., 1998). Synchrone Oszillationen sind beispielsweise an kognitiven Prozessen, der Entwicklung des Gehirns und der Entstehung von epileptischen Anfällen beteiligt (McCracken & Roberts, 2006).

1.6.1 Auswirkung auf das Gedächtnis

Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass axo-axonale Kommunikation über elektrische Synapsen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Synchronisation von hochfrequenten neuronalen Oszillationen spielt (Hanslmayr & Staudigl, 2014; Schmitz et al., 2001). Auch an der Entstehung von sharp wave ripples sind elektrische Synapsen beteiligt (Schmitz et al., 2001). Diese elektrophysiologischen Phänomene sind bei der Reaktivierung von Neuronen (s. auch Kapitel 1.5.2.2) während des Schlafs von großer Relevanz (Wilson & McNaughton, 1994). Ihnen wird deshalb eine wichtige Rolle für den Ablauf vieler kognitiver Prozesse, z.B. Lernen, Gedächtnisbildung und Wahrnehmung, zugeschrieben (Fricker & Miles, 2001).

Werden die elektrischen Synapsen blockiert, so werden auch hippocampale Theta-Oszillationen gehemmt, welche wiederum an Enkodierungsprozessen beteiligt sind (Fell & Axmacher, 2011). Die selektive Ausschaltung von Cx36 im Tiermodell lässt die neuronalen Oszillationen in Bezug auf Größe, Form und Frequenz zwar unverändert, allerdings ist dann die Synchronität zwischen den Neuronen aufgehoben (Long et al., 2002). Desweiteren zeigt sich, dass die elektrische dendro-dendritische Kopplung fast komplett fehlt (Hormuzdi et al., 2001). Bei der Wiedererkennung von Objekten

zeigen die Tiere Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen neuen und bereits bekannten Objekten (Frisch et al., 2005). Auswirkungen auf motorische Koordination, Bewegungen und Verhaltensweisen werden dabei nicht beobachtet (Long et al., 2002).

1.6.2 Auswirkung auf den Schlaf

In dem für den zirkadianen Rhythmus zuständigen Nucleus suprachiasmaticus (SCN) finden sich zahlreiche elektrische Synapsen (Colwell, 2000). Ein Tierversuch mit Blockierung von Cx36 zeigte, dass diese Tiere eine verkürzte Amplitude des Wach-Schlaf-Rhythmus haben. Außerdem ist die Aktivität während eines Zeitraums mit konstanter Dunkelheit verringert. Dies lässt die Vermutung zu, dass elektrische Synapsen für die Synchronisierung der Neurone im SCN mitverantwortlich sind und so für einen normalen zirkadianen Rhythmus sorgen (Long et al., 2005). Zu direkten Auswirkungen der elektrischen Synapsen auf die Physiologie des Schlafes sind momentan keine Publikationen vorhanden.

1.7 Mefloquin

Der Wirkstoff Mefloquin wird als Präparat unter dem Markennamen „Lariam®“ von der Firma Roche Pharma AG (Grenzach Wyhlen, Deutschland) vertrieben. Die Zulassung wurde 1984 erteilt (Fachinformation Lariam®, 2014) und endete in Deutschland im Februar 2016 (arznei-telegramm®, 2016).

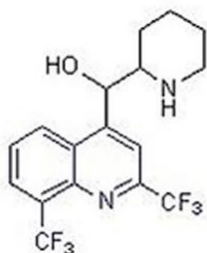


Abbildung 2: Strukturformel von Mefloquin (Barbosa-Lima et al., 2017)

Lariam® wird normalerweise zur Chemoprophylaxe sowie Therapie der Malaria eingesetzt und wirkt gegen intraerythrozytäre ungeschlechtliche Malariaerreger wie z.B. *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale*. Die Wirkung besteht auch dann noch, wenn die Erreger bereits Resistenzen gegen andere Malariamittel entwickelt haben. In der Prophylaxe wird für Erwachsene i.d.R. pro Woche 250 mg per os verabreicht, in der Therapie sind es höhere Dosen von bis zu 1,5 g täglich. Chemisch gesehen ist Mefloquin ein Chinolin-Derivat. Die Resorption erfolgt innerhalb von sechs bis 24 Stunden. Die Bioverfügbarkeit ist um bis zu 40% erhöht, wenn das Präparat nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Proteinbindung liegt bei etwa 98%. Die Biotransformation erfolgt in der Leber durch Cytochrom-P450. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa drei Wochen und ist abhängig von der Leberfunktion der Patienten. Mefloquin ist plazentagängig (Fachinformation Lariam®, 2014).

Es sind viele Nebenwirkungen bekannt. Am häufigsten kommt es zu abnormen Träumen, Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen und Juckreiz (Fachinformation Lariam®, 2014). Präklinische und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Mefloquin psychoaktiv und neurotoxisch ist (Hennequin et al., 1994). Frauen sowie Personen mit einem niedrigeren „Body Mass Index“ (BMI) haben dabei ein höheres Risiko, eine psychiatrische Störung zu entwickeln (van Riemsdijk et al., 2004). Mechanismen, die das hohe Nebenwirkungsprofil erklären können, sind z.B. Interferenzen mit der neuronalen Homöostase von Ca^{2+} -Ionen (Dow et al., 2003), die Blockade von Adenosin-2A-Rezeptoren (Shepard & Fletcher, 1998) und Connexinen (Cruikshank et al., 2004; Margineanu & Klitgaard, 2006) sowie die Hemmung von K^{+} -ATP-Kanälen (Gribble et al., 2000).

Mefloquin wirkt unabhängig von dem therapeutischen Ansatz auch als selektiver Gap Junction-Blocker. Bereits ab einer Konzentration von 3 μM werden selektiv Connexin 36 und Connexin 50 blockiert (Cruikshank et al., 2004).

1.7.1 Auswirkung auf das Gedächtnis

In Humanstudien ließ sich nachweisen, dass das motorische Lernen mittels assoziativer Konditionierung des Lidschlussreflexes durch Mefloquin eingeschränkt wird. Negative Auswirkungen auf andere Aufgaben, z.B. Reflexzeit, Wahrnehmungszeit und willentliche Ausführung von Bewegungsabläufen wurden hingegen nicht beobachtet (van Essen et al., 2010). Eine Blockade von Cx36 beeinträchtigt motorische Fähigkeiten also nicht grundsätzlich, sondern macht die Ausführung weniger anpassungsfähig und unflexibel (Kistler et al., 2002). Ein Tierversuch mit Ratten zeigte zudem, dass durch Mefloquin angstkonditionierte Gedächtnisspuren schlechter konsolidiert werden. Zudem können kontextbezogene Enkodierungsvorgänge nicht mehr richtig ablaufen, wenn elektrische Synapsen im dorsalen Hippocampus blockiert werden (Bissiere et al., 2011).

1.7.2 Auswirkung auf den Schlaf

Als Nebenwirkungen können mit einer Häufigkeit von $\geq 1/10$ abnorme Träume und Insomnien auftreten (Fachinformation Lariam[®], 2014). Mehrfach wurde zudem ein erhöhtes Schlafbedürfnis bei Mefloquin-Patienten beobachtet. Beispielsweise wurden bei einem Test von Lariam[®] an Flugpiloten erhöhte Schlafzeiten festgestellt (Schlagenhauf et al., 1997). Ursächlich dafür kann die Blockade von Adenosin-2A-Rezeptoren durch Mefloquin sein. Es wird davon ausgegangen, dass Adenosin die Schläfrigkeit fördert. Während der Wachphasen wird es akkumuliert und kann so zu einem verstärkten Verlangen nach Schlaf führen (Basheer et al., 2004). Ob sich Mefloquin auch auf die Physiologie und insbesondere Elektrophysiologie des Schlafes auswirkt, ist bislang ungeklärt. Bislang unveröffentlichte Daten (Feld & Hallschmid, persönliche Kommunikation, 2017) zeigen, dass es durch die Gabe von Mefloquin nicht zu Änderungen der Architektur des Schlafes kommt. Jedoch konnte beobachtet werden, dass Mefloquin die Verbindung von langsamen Oszillationen zu Spindeln unterdrückt.

2 Fragestellung

Die in der Einleitung erörterten Beobachtungen zeigen, dass elektrische Synapsen an der Entstehung und Synchronisation von hochfrequenten neuronalen Oszillationen beteiligt sind (Schmitz et al., 2001). Desweiteren können sie über die Bildung von sharp wave ripples die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten und somit die Konsolidierungsprozesse beeinflussen (Fricker & Miles, 2001).

In einer kürzlich durchgeführten, bislang nicht veröffentlichten Studie am Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie des Universitätsklinikums Tübingen wurden die Auswirkungen von Mefloquin auf die Gedächtnisbildung untersucht (Feld & Hallschmid, persönliche Kommunikation, 2017). Dabei wurde direkt nach dem Erlernen von deklarativen (Memory und Wortpaarlernen) und prozeduralen (Fingertapping) Gedächtnisinhalten Mefloquin verabreicht. Die Abrufsitzung erfolgte nach einem nächtlichen Schlafintervall von acht Stunden am nächsten Nachmittag. Die Probanden zeigten bei Blockade der elektrischen Synapsen in der Mefloquin- im Vergleich zur Placebo-Bedingung eine verbesserte Konsolidierung der motorischen Gedächtnisinhalte, während Mefloquin andererseits zu einer verschlechterten Konsolidierung der deklarativen Inhalte führte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hemmung der elektrischen Synapsen im Schlaf durch Mefloquin zu einer Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung führt, während die Verfestigung prozeduraler Inhalte davon gefördert wird. Allerdings wurde in diesem Experiment nicht untersucht, ob Schlaf im Konsolidierungsintervall eine notwendige Voraussetzung für die Herausbildung der Gedächtniseffekte von Mefloquin ist. Zudem blieb offen, ob die beobachteten Effekte durch eine Wirkung der Substanzen auf den Abrufvorgang induziert worden sein könnten. Diese Annahme ist aufgrund der recht langen Eliminationshalbwertszeit von etwa drei Wochen nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen und sollte deshalb in der vorliegenden Studie überprüft werden.

Um die Wirkung von Mefloquin auf die Abrufleistung in prozeduralen sowie deklarativen Gedächtnisaufgaben – und mithin die *Rolle von elektrischen*

Synapsen beim Gedächtnisabruf – zu untersuchen, wurde Mefloquin im vorliegenden Experiment *nach* einer auf die Enkodierung von Gedächtnisinhalten folgenden Schlafnacht verabreicht. Die Gabe von Mefloquin erfolgte etwa sieben Stunden vor dem Abruf der am Vorabend erlernten Gedächtnisinhalte, ohne dass zwischen Verabreichung und Testung Schlaf stattfand. Somit konnte untersucht werden, ob der Wirkstoff die Wiedergabe von zuvor schlafabhängig konsolidierten Gedächtnisinhalten beeinflussen kann.

Es wurde erwartet, dass die Abruffleistung bei Gedächtnistests durch die vorangehende Gabe von Mefloquin weitgehend unbeeinflusst bleibt. Elektrische Synapsen – und somit auch deren Blockade – haben hauptsächlich einen Einfluss auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, während sie beim Abruf der Gedächtnisinhalte keine oder eine untergeordnete Rolle spielen.

3 Probanden, Material und Methoden

3.1 Versuchspersonen

An dem Versuch nahmen insgesamt zwölf Probanden teil, die mittels Rundmails und Aushängen angeworben wurden. Die Probanden waren männlich, zwischen 19 und 29 Jahre alt (durchschnittliches Alter \pm Standardfehler des Mittelwertes, $22,25 \pm 0,83$ Jahre) und normalgewichtig (durchschnittlicher BMI $22,75 \pm 0,55 \text{ kg/m}^2$). Sie verfügten mindestens über die Fachhochschulreife, besaßen Deutschkenntnisse auf Muttersprachenniveau und folgten laut Selbstauskunft einem normalen Wach-Schlaf-Rhythmus. Ausschlusskriterien waren Erkrankungen (s. Kapitel 2.2), Nikotinkonsum, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Schichtarbeit, Langstreckenflüge innerhalb der letzten sechs Wochen und die Teilnahme an anderen (Schlaf-) Studien mit Verwendung der gleichen Gedächnistests.

Die Prüfung der Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen und am Universitätsklinikum Tübingen, die gegen die Durchführung der Studie keine Bedenken äußerte (Projektnummer 340/BO1, Schreiben vom 28.08.2014). Alle Probanden erhielten vor Versuchsbeginn eine schriftliche Studienbeschreibung sowie nach Teilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

3.2 Voruntersuchung

Vor Studienbeginn wurden die Probanden einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Bei einem Anamnesegespräch wurden die klinischen Ausschlusskriterien (psychiatrische und neurologische, pulmonale, kardiovaskuläre, endokrine oder gastrointestinale Erkrankungen) sowie medikamentenbedingte Gegenanzeigen (Überempfindlichkeiten, gegenwärtige oder zurückliegende Depressionen bzw. schwere psychiatrische Erkrankungen, Epilepsie, Einnahme von Halofantrin oder Ketoconazol, Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel und Glukose-Galaktose-Malabsorption) abgefragt. Zudem

wurden Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht und Körpergröße erhoben und es erfolgte die Untersuchung folgender Blutparameter: großes Blutbild (Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile, unreife Granulozyten, Normoblasten, Hämatokrit, Hb, MCH, MCHC, MCV, RDW, Thrombozyten mit Verteilungsbreite und mittleres Plättchenvolumen), Gerinnungswerte (Quick, INR, PTT), Elektrolyte (Kalium, Natrium, Calcium, Chlorid), Kreatinin, GFR-MDRD, GFR-CKD-EPI, Gesamt-Bilirubin, GOT/AST, GPT/ALT, Alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Gamma-Glutamyl-Transferase, TSH sowie der venöse Glukosespiegel. Zur Einschätzung der psychischen Situation der Probanden füllten diese den Fragebogen „Symptom Checklist-90-R“ (SCL-90-R) aus (Derogatis, 1977). Dies sollte die psychische Gesundheit der Probanden sicherstellen und das Risiko von psychischen Nebenwirkungen des Medikaments minimieren. Nur Probanden, die nach diesem Screening die Einschlusskriterien erfüllten, durften an der Studie teilnehmen. Desweiteren erfolgte ein Aufklärungsgespräch mit dem Studienarzt zu den Risiken und Nebenwirkungen der Einnahme von Lariam® während des Versuchs.

3.3 Versuchsablauf

Der Versuch bestand aus zwei Nächten und zwei sich jeweils anschließenden Nachmittagen im Schlaflabor. Vor dem eigentlichen Versuchsbeginn erfolgte zusätzlich eine Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor, damit sich die Probanden an die Umgebung und das Schlafen mit den Elektroden gewöhnen konnten. Frühestens eine Woche nach der Eingewöhnungsnacht fand die erste Versuchsnacht und mindestens vier Wochen später dann die zweite Versuchsnacht statt. Der Abstand zwischen der Adaptationsnacht und der ersten Experimentalnacht betrug im Durchschnitt $4,61 \pm 0,81$ Wochen (zwischen einer und 11,14 Wochen), zwischen den beiden Versuchsnächten lagen durchschnittlich $10,64 \pm 2,93$ Wochen (zwischen vier und 40,14 Wochen).

Die beiden Experimentalnächte hatten denselben zeitlichen Ablauf und unterschieden sich lediglich in der Version der Gedächtnisaufgaben sowie der

Gabe von Medikament vs. Placebo. Die Reihenfolge von Medikament und Placebo wurde über die Probandengruppe hinweg ausbalanciert. Die Studie wurde im Schlaflabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Dies sollte bei Notfällen den direkten Zugang zu medizinischer Versorgung garantieren. Das Schlaflabor verfügt über zwei Zimmer, die jeweils mit einem Bett, Schreibtisch, Computer, Regal, Tisch und zwei Stühlen ausgestattet sind. Beim Lernvorgang, dem Abruf und während der Nacht wurden die Zimmer komplett verdunkelt, sodass kein Tageslicht eindringen konnte. Während der Tests wurde das Licht angeschaltet.

Der standardisierte Ablauf entsprach dem folgenden Schema und konnte, je nach Schlafgewohnheiten der Probanden, auch komplett um eine halbe Stunde nach hinten verschoben werden.

Tabelle 1: Standardisierter Versuchsablauf (Erläuterungen zu den einzelnen Abschnitten findet sich unten im Text).

15.45 Uhr	Ankunft im Schlaflabor
15.50 Uhr	1. deklarative Gedächtnisaufgabe (Memory)
16.20 Uhr	Distraktionsintervall (Spielen von Snood)
16.30 Uhr	2. deklarative Gedächtnisaufgabe (Wortpaare)
17.00 Uhr	Distraktionsintervall (Spielen von Snood)
17.10 Uhr	Prozedurale Gedächtnisaufgabe (Fingertapping)
17.26 Uhr	Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)
17.31 Uhr	Fragebögen II (SSS, MDBF)
17.41 Uhr	Zwischenmahlzeit (Butterbrezel)
19.00 Uhr	Standardisiertes Abendessen (Zwei Scheiben Brot, ein Stückchen Butter, jeweils zwei Scheiben Wurst und Käse, eine Tomate und eine Tasse Pfefferminztee)
21.00 Uhr	Anbringen der Elektroden zur Polysomnographie
22.15 Uhr	Fragebögen III (SSS, MDBF)

22.30 Uhr	1. Blutabnahme
23.00 Uhr	Licht aus, Proband schläft mind. 8h, wird aus Schlafstadium S1 oder S2 geweckt
07.00 Uhr	Licht an
07.15 Uhr	Fragebögen IV (SSS, MDBF)
07.30 Uhr	2. Blutabnahme
07.40 Uhr	Zwischenmahlzeit (Butterbrezel)
07.45 Uhr	Präparat wird oral verabreicht
08.15 Uhr	Proband verlässt das Schlaflabor
	Pause zur freien Verfügung Proband wird jedoch instruiert, nicht zu lernen oder zu schlafen, keine Aufnahme von Koffein oder Alkohol
14.30 Uhr	Ankunft im Schlaflabor
14.35 Uhr	Abruf der 1. deklarativen Aufgabe (Memory)
14.45 Uhr	Abruf der 2. deklarativen Aufgabe (Wortpaare)
14.55 Uhr	Abruf der prozeduralen Aufgabe (Fingertapping)
15.00 Uhr	Kontrollaufgabe zur prozeduralen Aufgabe (Fingertapping)
15.06 Uhr	Wortflüssigkeitstest (WFT)
15.12 Uhr	Merkfähigkeitstest
15.17 Uhr	Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)
15.23 Uhr	Fragebögen V (SSS, MDBF und Nachbefragung I), nach der zweiten Versuchsnacht zusätzlich Nachbefragung II
15.42 Uhr	3. Blutabnahme

In den Wartezeiten wurden den Probanden Tierdokumentationsfilme („Vögel“, „Planet Erde“ und „Meereswelten“ aus den gleichnamigen BBC-Reihen) gezeigt.

3.4 Gedächtnisaufgaben

Die Probanden lernten am Nachmittag vor der Schlafnacht zwei deklarative Aufgaben sowie eine prozedurale Gedächtnisaufgabe. Alle Aufgaben wurden am darauffolgenden Nachmittag in der Abrufsituation abgefragt. Während des Lerndurchgangs spielten die Probanden zwischen den drei Gedächtnisaufgaben je zehn Minuten lang zur Ablenkung und Entspannung das Computerspiel „Snood“ (www.snood.com).

3.4.1 Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory

Die erste deklarative Gedächtnisaufgabe entsprach im Grunde dem Gedächtnisspiel „Memory“ (Rasch et al., 2007). Die Probanden mussten sich dabei sowohl die Bildpaare als auch deren Position auf dem Computerbildschirm merken. Dazu wurden 15 Bildpaare von Tieren und Alltagsgegenständen in einer Anordnung von 5 × 6 Bildern gezeigt. Das erste Bild wurde für eine Sekunde alleine, danach zusammen mit dem zweiten Bild für weitere drei Sekunden gezeigt. Zwischen den einzelnen Bildpaaren lag eine Pause von drei Sekunden. Alle Bildpaare wurden auf diese Weise insgesamt zwei Mal gezeigt. Im Anschluss mussten die Probanden selbständig zu einem vorgegebenen Bild das dazugehörige Bild per Mausklick aufdecken. Es wurde immer ein Feedback mit der korrekten Antwort gegeben. Der Test wurde so lange wiederholt, bis der Proband mindestens 60% richtig gelernt hatte. Bei der Abrufsituation mussten die Probanden einen weiteren Durchlauf absolvieren, bei dem wieder ein Bild gezeigt wurde und dann das zugehörige Bild aufgedeckt werden sollte. Als Maß der Gedächtniskonsolidierung diente die Differenz zwischen den Leistungen beim verzögerten und dem unmittelbaren Abruf.

3.4.2 Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaare

Die zweite deklarative Aufgabe umfasste das Erlernen von Wortpaaren (Feld et al., 2013). Der Proband lernte zunächst eigenständig am Computer 40 Wortpaare, die aus je zwei Substantiven bestanden und vier Sekunden lang

auf dem Bildschirm zu sehen waren (z.B. Vogel – Katze). Zwischen den einzelnen Wortpaaren lag eine Pause von einer Sekunde. Bei der sich direkt anschließenden Leistungskontrolle durch den Versuchsleiter musste dann jeweils zu einem auf dem Bildschirm vorgegebenen Schlüsselwort das passende Zielwort genannt werden. Dabei wurde immer das zuerst genannte Wort gewertet. Im Anschluss wurde noch einmal das ganze Wortpaar für zwei Sekunden auf dem Bildschirm gezeigt. Auch diese Aufgabe wurde so lange wiederholt, bis der Proband 60% oder mehr richtige Treffer erreicht hatte. Während des Abrufttests am nächsten Nachmittag wurde wieder das erste Wort auf dem Bildschirm gezeigt und der Proband musste das dazugehörige zweite Wort nennen. Hier erhielt der Proband keine Rückmeldung in Form des kompletten Wortpaars mehr, sondern es ging sofort mit dem nächsten Wortpaar weiter. Auch hier wurde die Erinnerungsleistung aus der Differenz zwischen dem verzögerten und dem unmittelbaren Abruf ermittelt.

3.4.3 Prozedurale Gedächtnisaufgabe: Fingertapping

Die prozedurale Aufgabe bestand im wiederholten, möglichst schnellen und fehlerfreien Eintippen einer fünfstelligen Zahlenreihe auf dem Computer (Walker et al., 2003). Der Proband musste den Test mit seiner nicht-dominanten Hand durchführen. Die Zahlenfolge enthielt die Zahlen eins bis vier (z.B. 4-1-3-2-4), sodass der Proband während des gesamten Tests die Finger auf den entsprechenden Tasten der Tastatur liegen lassen konnte. Auf dem Bildschirm konnte der Proband während der gesamten Übung die Zahlenfolge sehen. Das Feedback zur gerade erfolgten Eingabe wurde aber nur in Form von Punkten unterhalb der Zahlen angegeben. Ziel der Aufgabe war es somit nicht, sich die jeweilige Fingersequenz einzuprägen, sondern die Sequenzen möglichst flüssig einzutippen. Im Anschluss an jede der 30 Sekunden dauernden Lernphasen gab es eine Pause von weiteren 30 Sekunden. Nach zwölf Wiederholungen derselben Reihenfolge war die Lernphase beendet. Am Abruf-Nachmittag tippte der Proband dann zunächst die gleiche Kombination ein. Zur Kontrolle musste er danach den Test noch für eine unbekannte Zahlenreihe absolvieren. Ausgewertet wurde die Geschwindigkeit (Gesamtanzahl der richtig getippten

Zahlenreihen) sowie die Genauigkeit (Fehlerrate pro Block), mit der die Zahlenfolgen eingegeben wurden. Die Durchschnittswerte der letzten drei Wiederholungen des Lerndurchgangs wurden als Lernleistung gewertet. Im Abrufdurchgang mussten drei zusätzliche Wiederholungen gemacht werden, die dann als Abrufleistung angesehen wurden. Die Differenz aus Abruf- und Lernleistung wurde als Maß für die Konsolidierungsleistung angesehen. Die Kontrollübung diente dem Ausschluss von gedächtnisunabhängigen Effekten des Medikaments, wie z.B. einer unspezifisch gesteigerten Reaktionszeit.

3.5 Mefloquin

Als pharmakologisch wirksame Substanz wurde in diesem Versuch der Wirkstoff Mefloquin (Lariam[®], Roche Pharma AG, Grenzach Wyhlen, Deutschland) verwendet. Sowohl der Wirkstoff als auch das Placebo wurden durch die Apotheke des Universitätsklinikums Mainz mit identischen Kapselhüllen versehen und die Versuchsdurchführenden und -personen waren bis zum Abschluss aller Experimente blind gegenüber der jeweiligen Versuchsbedingung.

Die Applikation erfolgte in einer Einmaldosis von 250 mg per os 45 Minuten nach dem Aufwachen. Um die Aufnahme des Wirkstoffs zu erhöhen, aßen die Probanden kurz davor eine Butterbrezel als kleine Zwischenmahlzeit. Die Dosis war so gewählt, dass die Probanden möglichst geringe Nebenwirkungen erleiden sollten. Gleichzeitig sollte der Erkenntnisgewinn aber so groß wie möglich sein. Bei einer einmaligen Gabe von 250 mg an einen gesunden jungen Erwachsenen war mit folgenden Nebenwirkungen zu rechnen: sehr häufig ($\geq 1/10$) mit Schlaflosigkeit und abnormen Träumen sowie häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Gleichgewichtsstörungen und Kopfschmerzen (Fachinformation Lariam[®], 2014). Schweren Nebenwirkungen, wie z.B. die Verstärkung einer bestehenden Depression, konnte durch die strengen Vorschriften bei der Rekrutierung der Probanden vorgebeugt werden.

3.6 Polysomnographische Schlafregistrierung

Während des acht Stunden dauernden Schlafs wurde ein Polysomnogramm aufgezeichnet. Dazu wurde der unipolare Verstärker „Brain Amp DC“ und der bipolare Verstärker „Brain Amp ExG“ (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) zusammen mit der firmeneigenen Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products GmbH, München, Deutschland) verwendet. Um neben den Hirnströmen auch die Muskel-, Augen- und Herzaktivität aufzuzeichnen, wurden insgesamt zwei Referenz-Elektroden, eine Ground-Elektrode, neun Elektroden für das EEG, vier für das EOG, zwei für das EMG sowie zwei für die Ableitung des EKG verwendet. Die Onlinefilter lagen für EEG und EOG bei 0,016-80 Hz, für das EKG bei 0,032-80 Hz und für das EMG bei 1,592-100 Hz. Die Digitalisierungsrate lag bei 250 Hz. Als Offlinefilter galt 50 Hz bei allen, zusätzlich jedoch noch 0,318-35 Hz für EEG und EOG, sowie 1,592-100 Hz für das EKG und 1,592-80 Hz für das EMG. Die Auswertung der Polysomnogramme erfolgte manuell in Epochen von 30 Sekunden anhand der Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1986). Diese sind in Kapitel 1.1.1 genauer beschrieben.

Für das Anbringen der Elektroden wurde zuerst der Kopfumfang der Probanden ermittelt und eine entsprechende Elektrodenkappe ausgewählt. Zudem wurde der Schädelmittelpunkt als Schnittpunkt der Verbindungslinien zwischen den beiden Processus zygomaticus des Os temporale sowie zwischen dem Übergang von Os nasale zu Os frontale und der Protuberantia occipitalis externa definiert. Dieser Schnittpunkt entspricht der Standard-Position Cz. Mithilfe der Elektrodenkappe wurden dann die Elektrodenpunkte F3, C3, P3, Fz, Cz, Pz sowie F4, C4 und P4 markiert. Danach wurde die Kopfhaut gereinigt („everi conductive and abrasive paste“, Spes Medica, Battipaglia, Italien) und desinfiziert (Softasept N, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Anschließend wurden die Elektroden aufgeklebt (EC2 Electrode Cream, Natus Manufacturing Ltd., Galway, Irland) und mit Klebeband (Durapore, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) fixiert. Die Referenzelektroden wurden auf die beiden Mastoide, die Ground-Elektrode auf der Mitte der Stirn platziert. Die Elektroden für horizontale Augenbewegungen

wurden auf beiden Seiten am äußeren Augenwinkel und die für vertikale Augenbewegungen ober- und unterhalb der Mitte des linken Auges angebracht. Für das EMG wurden die Elektroden beidseits auf den Bereich des Musculus mentalis aufgeklebt. Für das EKG geschah dies mittig auf dem Sternum sowie im Verlauf des linken Rippenbogens.

3.7 Blutentnahme

Bei jedem Versuchstermin wurde drei Mal je 15,4 ml Blut abgenommen. Nach Desinfektion der Punktionsstelle (Softasept N, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde die Blutabnahme mit Safety-Multifly-Kanülen (0,8 × 19 mm, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) an einer Vene in der Ellenbeuge vorgenommen. Nach Entlüftung des Schlauchs wurden eine Sarstedt Monovette Serum Gel Z/9ml (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland), eine Sarstedt Monovette EDTA K 2,7 ml (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) und ein Röhrchen Clin Rep 2,7 ml (Recipe Chemicals + Instruments, München, Deutschland) mit Blut gefüllt. Zudem wurde 1 ml venöses Blut für die Glukose-Bestimmung entnommen. Diese erfolgte anschließend mit dem „Stat Strip-Blutzuckermessgerät“ und „GLU-Test Strips“ (nova biomedical, Waltham, U.S.A.).

Die Blutproben wurden im Anschluss zehn Minuten bei Raumtemperatur inkubiert bevor sie bei 4 °C, 3112 g und einem Radius von 144 mm für zehn Minuten zentrifugiert wurden (Universal 320 R, Hettich Zentrifugen Tuttlingen, Deutschland). Anschließend wurden sie in Sarstedt-Röhrchen bzw. Eppendorf Tubes abgefüllt und bei -80 °C eingefroren (3000 µl für den Mefloquin-Spiegel, 1300 µl für Katecholamine, 250 µl Serum, 2 × 250 µl Serum-Reserve und 2 × 250 µl Plasma-Reserve). Die eingefrorenen Blutproben dienten der Bestimmung des Medikamentenspiegels. Dies wurde durch das Labor von Dr. Eberhard & Partner (Dortmund, Deutschland) durchgeführt.

Die Bestimmung der Hormonwerte von Cortisol, ACTH, Norepinephrin und Epinephrin aus Plasma und Serum kann bei Bedarf zu einem späteren Zeitpunkt aus den eingefrorenen Blutproben erfolgen.

3.8 Kontrollvariablen

Um die Qualität der Standardisierung der Situation für die Probanden zu erfassen, wurden zusätzlich zu verschiedenen Zeitpunkten mehrere Fragebögen ausgefüllt sowie kleinere Tests durchgeführt um die entsprechenden Kontrollvariablen zu erheben.

3.8.1 Befindlichkeitsfragebögen

Zur Dokumentation der Befindlichkeit während des Experiments, wurden zwei verschiedene Befindlichkeitsfragebögen verwendet. Im Verlauf des Versuches musste jeder dieser Fragebögen insgesamt vier Mal, jeweils zu den Zeitpunkten ‚Lernen‘, ‚Abend‘, ‚Morgen‘ und ‚Abruf‘ ausgefüllt werden.

Die „Stanford Schläfrigkeitsskala“ (SSS) erfasst den Grad der Schläfrigkeit (Hoddes et al., 1973). Dazu mussten die Probanden aus sieben Optionen von ‚sehr wach‘ bis ‚ich schlafe‘ den für sie gerade zutreffenden Schläfrigkeitsgrad auswählen und ankreuzen.

Der „Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen“ (MDBF) wurde zur genauen Beschreibung der Befindlichkeit verwendet (Steyer et al., 1997). Dabei standen den Probanden zwölf Befindlichkeitszustände zur Auswahl (zufrieden, ausgeruht, ruhelos, schlecht, schlapp, gelassen, müde, gut, unruhig, munter, unwohl, entspannt), die sie in fünf Abstufungen von ‚überhaupt nicht‘ bis ‚sehr‘ für ihre aktuelle Befindlichkeit angeben sollten.

3.8.2 Psychomotorischer Vigilanztest

Als Messvariable für die Daueraufmerksamkeit wurde jeweils am Ende der Lern- sowie der Abrufphase der „Psychomotorische Vigilanztest“ (PVT) durchgeführt (Dinges et al., 1997). Dabei erschien auf dem dunklen Bildschirm eine digitale Stoppuhr mit Millisekundenanzeige. Sobald die Uhr anfang hochzuzählen, mussten die Probanden die Uhr so schnell wie möglich mit der Leertaste stoppen. Dies wurde innerhalb von fünf Minuten mehrfach wiederholt. Die gemessene Zeit entsprach der Reaktionszeit. Die durchschnittliche

Reaktionsgeschwindigkeit (Kehrwert der Reaktionszeit) galt als Maß der Aufmerksamkeit des Probanden zu dem Zeitpunkt.

3.8.3 Wortflüssigkeits-Test

Mithilfe des „Wortflüssigkeits-Tests“ (WFT) wurde die allgemeine Abruffähigkeit der Probanden gemessen (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000). Die Durchführung erfolgte einmalig beim Abruf. Dazu wurden die Probanden zuerst aufgefordert, möglichst viele Wörter zu einer bestimmten Kategorie (Hobbies oder Berufe) aufschreiben. Gewertet wurden nur Wörter, die der deutschen Rechtschreibung entsprechen, wobei Eigennamen nicht mitgezählt wurden. In einer zweiten Aufgabe sollten die Probanden so viele Wörter wie möglich mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (M oder P) aufschreiben. Wörter mit dem gleichen Wortstamm wurden dabei nur einmal gewertet. Für jede Aufgabe hatten die Probanden zwei Minuten Zeit.

3.8.4 Merkfähigkeits-Test

Mit dem „Merkfähigkeits-Test“ (Feld et al., 2013) wurde die allgemeine Enkodierungsleistung einmalig zum Abrufzeitpunkt gemessen. Den Probanden wurden dabei in einem Durchlauf 16 dreistellige Zahlen (z.B. 725) insgesamt vier Mal in verschiedenen randomisierten Reihenfolgen auf dem Bildschirm für je zwei Sekunden angezeigt. Die Aufgabe bestand darin, sich die Zahlen zu merken. Um das Kurzzeitgedächtnis zu löschen, wurde den Probanden dann eine einfache, alltägliche Frage gestellt. Unmittelbar danach wurden die Zahlen abgefragt (Abruf), in dem die Probanden die Zahlen auf ein Blatt Papier aufschreiben mussten. Im zweiten Teil des Tests (Wiedererkennen) wurden den Probanden nochmals Zahlen auf dem Bildschirm gezeigt, dabei waren neben den 16 bereits bekannten Zahlen auch 16 neue Zahlen zu sehen. Anschließend musste angegeben werden, ob die jeweils auf dem Bildschirm stehende Zahl ‚neu‘ oder ‚alt‘ war. Mittels *D-Prime* wurde die Sensitivität aus der Anzahl der ‚Hits‘ und ‚False Alarms‘ ermittelt. Dabei wurde die relative Anzahl, der korrekt

als ‚alt‘ erkannten Zahlen innerhalb der 16 alten Zahlen, die gezeigt wurden, als Hits angenommen. Als False Alarms wurde entsprechend die relative Anzahl, der korrekt als ‚neu‘ erkannten Zahlen innerhalb der 16 neuen Zahlen, die gezeigt wurden, definiert. Die Sensitivität wurde als Wert für das Wiedererkennungsvermögen gewertet.

3.8.5 Nachbefragungsbögen

Nach jedem Versuchstermin wurde der „Nachbefragungsbogen I“ ausgeteilt. Die Probanden mussten darin einschätzen, ob sie meinten, bei dem Termin Mefloquin oder ein Placebo erhalten zu haben. Sie sollten auch angeben, wie sicher sie sich dabei waren. Desweiteren wurde danach gefragt, wie sich die Versuchspersonen beim Erlernen und Abruf der Gedächtnistests gefühlt haben. Dafür musste die Gefühlslage anhand vier Adjektiven (motiviert, überfordert, vergnügt, müde) mittels fünf Abstufungen von ‚gar nicht‘ bis ‚sehr‘ beschrieben werden. Auch das Einhalten der Verhaltensregeln musste angegeben werden, wobei die Probanden nur mit ‚ja‘ und ‚nein‘ antworten konnten. Zum Schluss wurde noch nach unerwarteten Ereignissen am Versuchstag gefragt (s. Anhang).

Nach Beendigung der zweiten Experimentalnacht mussten die Probanden zusätzlich den „Nachbefragungsbogen II“ ausfüllen. Darin wurde gefragt, ob und welche Strategien die Probanden für die einzelnen Tests beim Lerndurchgang angewendet hatten. Eine weitere Frage war, ob und wie die Gedächtnisinhalte zwischen Lern- und Abrufvorgang bewusst wiederholt wurden. Alle Angaben mussten getrennt zu beiden Versuchsterminen gemacht werden (s. Anhang).

3.9 Statistische Auswertung

Die Auswertungen wurden für den Stichprobenumfang von $n = 12$ durchgeführt. Ausgenommen hiervon ist der psychomotorische Vigilanztest ($n = 11$), da hier

ein Proband die Aufgabe missverstanden und die Stopp-Taste mehrfach auch ohne Zeitmessung betätigt hatte.

Für alle Tests und Fragebögen wurden Mittelwert (MW) und Standardfehler des Mittelwerts (SEM), im Folgenden Standardfehler genannt, ermittelt und in den Abbildungen entsprechend dargestellt. Die statistische Auswertung der Gedächtnistests und der Schlafparameter erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA). Der Rest-Mefloquinspiegel im Serum bei den Placebo-Sitzungen nach einer Mefloquin-Sitzung wurde dabei als Kovariate verwendet. Die Kontrolldaten wurden mittels t-Tests für verbundene Stichproben zu den Zeitpunkten ‚Lernen‘ und ‚Abruf‘ untereinander verglichen. So sollten unspezifische Unterschiede zwischen den Versuchssitzungen erkannt werden. Die Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade wurde, wenn nötig, vorgenommen. Die Vergleichbarkeit der Verblindung zwischen den beiden Versuchsterminen wurde mittels exakter McNemar-Tests berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Blutwerte

Die Auswertung der Mefloquinkonzentration im Serum erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Der Detektionsgrenzwert für Mefloquin lag bei 20 ng/ml, alle darunter liegenden Werte wurden als null angenommen. Die Blutwerte der ersten Sitzung einer Versuchsperson sind verloren gegangen. Es handelte sich dabei um die Placebo-Sitzung. Da die Mefloquingabe erst in der nachfolgenden, zweiten Sitzung erfolgte, konnten die Werte des Mefloquinspiegels für diese Placebo-Sitzung auf null gesetzt und trotzdem in die Auswertung mit einbezogen werden.

Der t-Test ergab zum Zeitpunkt des Abrufs einen signifikant erhöhten Mefloquinspiegel im Serum (Abruf: $t_{(11)} = 10,21$, $p = 0,001$) der Mefloquin-Bedingung im Vergleich zur Placebo-Bedingung. Mefloquin konnte in drei von sechs Placebo-Bedingungen nachgewiesen werden, welche nach der Mefloquin-Bedingung stattgefunden hatten (Abend und Morgen: $p = 0,15$). Deshalb wurde der Rest-Mefloquinserumspiegel als Kovariate in die ANCOVA mit einbezogen.

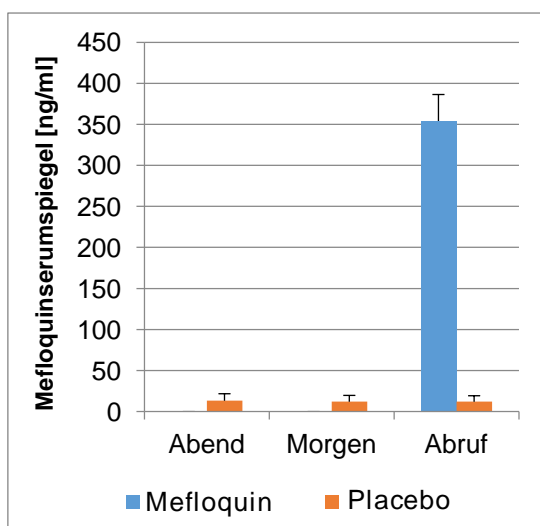


Abbildung 3: Mefloquin-Serumkonzentration:
Mefloquin-Serumkonzentration [ng/ml] für beide Versuchsbedingungen.

4.2 Gedächtnisaufgaben

4.2.1 Erste deklarative Gedächtnisaufgabe: Memory

Die Gedächtniskonsolidierung wurde bei diesem Test als Retention, d.h. als Differenz zwischen den Leistungen beim verzögerten Abruf („Abruf“) und dem unmittelbaren Abruf („Lernen“), definiert.

Wir fanden keinen statistisch signifikanten Effekt von Mefloquin auf die Retention der Inhalte des Kartenpaarlokalisierungstests „Memory“ (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung (Mefloquin vs. Placebo): $F_{(1,10)} = 0,07$, $p = 0,79$, $\eta_p^2 = 0,01$). Es zeigte sich auch kein Effekt von Mefloquin auf das Lernen der Inhalte (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,02$, $p = 0,90$, $\eta_p^2 = 0,01$). Dies bestätigt die Vergleichbarkeit der Bedingungen vor der Gabe des Medikaments. Für das Erlernen von mind. 60% der Bildpaare benötigten die Probanden in der Mefloquin-Bedingung $2,00 \pm 0,39$ Durchgänge (MW \pm SEM) und in der Placebo-Bedingung $2,67 \pm 0,50$ Durchgänge (MW \pm SEM), wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen vorlag (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 2,96$, $p = 0,12$, $\eta_p^2 = 0,23$).

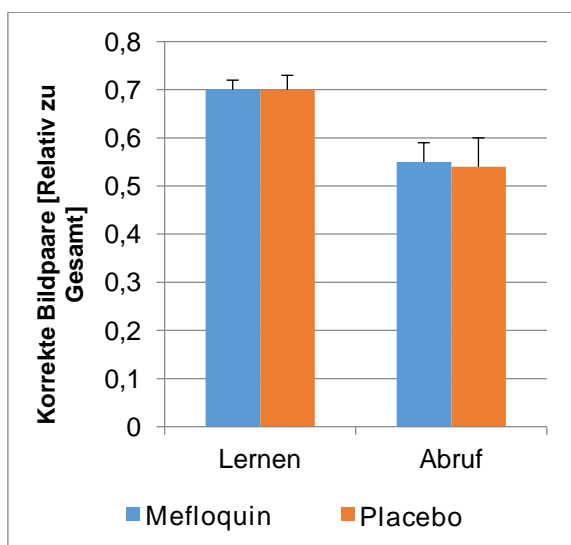


Abbildung 4: Memory: Darstellung der korrekt gelernten Bildpaare [Relativ zu Gesamt] für beide Versuchsbedingungen.

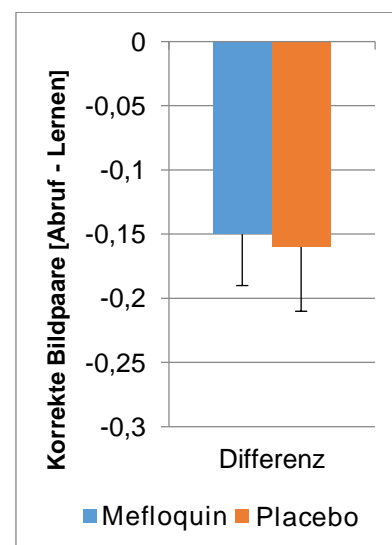


Abbildung 5: Memory: Darstellung der Differenz der Memory-Leistung [Abruf - Lernen] für beide Versuchsbedingungen.

In der Placebo-Bedingung zeigte sich eine verringerte Abrufleistung mit weniger korrekten Bildpaaren im Vergleich zum unverzüglichen Abruf nach dem Lernen (ANCOVA, Intercept (Lernen vs. Abruf): $F_{(1,10)} = 17,41$, $p = 0,002$, $\eta_p^2 = 0,64$).

4.2.2 Zweite deklarative Gedächtnisaufgabe: Wortpaare

Auch hier wurde die Erinnerungsleistung als Differenz zwischen dem verzögerten („Abruf“) und dem unmittelbaren Abruf („Lernen“) definiert.

Wir fanden keinen Effekt von Mefloquin auf die Retention der Wortpaare (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,14$, $p = 0,72$, $\eta_p^2 = 0,01$). Es zeigte sich außerdem kein Effekt von Mefloquin auf das Lernen der Wortpaare (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,01$, $p = 0,97$, $\eta_p^2 = 0,01$). Folglich waren die Bedingungen vor Gabe des Medikaments identisch. Um mind. 60% der Wortpaare richtig zu lernen, benötigten die Probanden in der Mefloquin-Bedingung $1,33 \pm 0,19$ Durchgänge (MW \pm SEM) und in der Placebo-Bedingung $1,33 \pm 0,14$ Durchgänge (MW \pm SEM). Somit liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen vor (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,16$, $p = 0,70$, $\eta_p^2 = 0,02$).

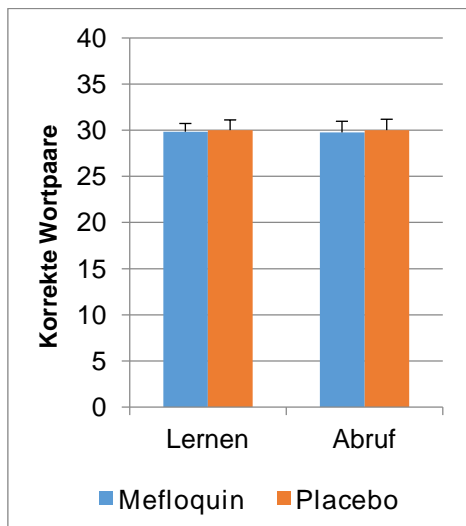


Abbildung 6: Wortpaare: Darstellung der Anzahl an korrekten Wortpaaren für beide Versuchsbedingungen.

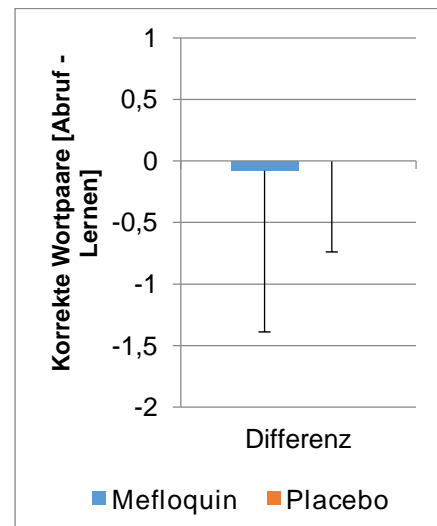


Abbildung 7: Wortpaare: Darstellung der Differenz der Wortpaar-Leistung [Abruf - Lernen] für beide Versuchsbedingungen.

In der Placebobedingung zeigte sich eine gleichbleibende Gedächtnisleistung zu den Zeitpunkten ‚Lernen‘ und ‚Abruf‘ (ANCOVA, Intercept: $F_{(1,10)} = 0,31$, $p = 0,59$, $\eta_p^2 = 0,03$).

4.2.3 Prozedurale Gedächtnisaufgabe: Fingertapping

Für die Auswertung der Fingertapping-Übung wurden die Durchschnittswerte der letzten drei Wiederholungen (Blöcke 10-12) des Lerndurchgangs als Lernleistung gewertet. Die Abrufleistung entsprach dem Durchschnitt dreier zusätzlicher Wiederholungen der Sequenz (Blöcke 1-3) beim Abrufdurchgang. Die Konsolidierungsleistung ergab sich aus der Differenz zwischen Abruf- und Lernleistung.

Für die Anzahl an korrekt eingegebenen Sequenzen ergab sich kein Effekt von Mefloquin auf die Fingersequenz-Retention (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,11$, $p = 0,74$, $\eta_p^2 = 0,01$; Tabelle 2, I.). Ebenso ließ sich kein Effekt von Mefloquin auf das Lernen der Fingersequenz zeigen (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,68$, $p = 0,43$, $\eta_p^2 = 0,06$). Folglich waren die Bedingungen vor der Medikamenten- bzw. Placebogabe gleich. Wir konnten zudem keinen Effekt von Mefloquin auf die Kontrollsequenz nachweisen (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,13$, $p = 0,28$, $\eta_p^2 = 0,12$), wodurch unspezifische Effekte auszuschließen sind. Generell konnte eine Zunahme an korrekten Sequenzen über das Retentionsintervall hinweg demonstriert werden (ANCOVA, Intercept: $F_{(1,10)} = 16,44$, $p = 0,002$, $\eta_p^2 = 0,62$).

Tabelle 2: Fingertapping; I. Anzahl korrekter Sequenzen [absolute Anzahl an korrekt eingegebenen Sequenzen] für Lern- und Abrufdurchgang sowie der Kontrollsequenz in beiden Bedingungen, sowie Differenz der korrekten Sequenzen [Abruf - Lernen], **II.** Fehlerrate [richtige Anzahl / Gesamtsequenzen] für die Kontrollsequenz.

	Mefloquin		Placebo	
	Mittelwert	Standardfehler	Mittelwert	Standardfehler
I. Korrekte Sequenzen				
Lernen (Blöcke 10-12)	20,58	1,55	21,75	1,58
Abruf (Blöcke 1-3)	25,17	2,21	25,14	2,07
Differenz	4,58	0,91	3,39	1,07
Kontrollsequenz	16,89	1,81	18,44	1,86
II. Fehlerrate				
Kontrollsequenz	0,14	0,04	0,11	0,02

Für den Anteil der falschen Sequenzen (Fehlerrate) an allen Sequenzen ergab die Auswertung einen tendenziellen Effekt von Mefloquin auf die Retention der Fingersequenz (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 4,03$, $p = 0,07$, $\eta_p^2 = 0,29$; Abbildung 8 und 9, Tabelle 2, II.), der zu einer niedrigeren Fehlerrate führte. Zudem zeigte sich ein Effekt von Mefloquin auf das Erlernen der Fingersequenz (Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 7,18$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,42$), d.h. die Bedingungen waren vor der Gabe nicht gleich. Für die Kontrollsequenz konnten keine Effekte von Mefloquin gefunden werden (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 0,72$, $p = 0,42$, $\eta_p^2 = 0,07$), d.h. es lagen keine unspezifischen Effekte vor.

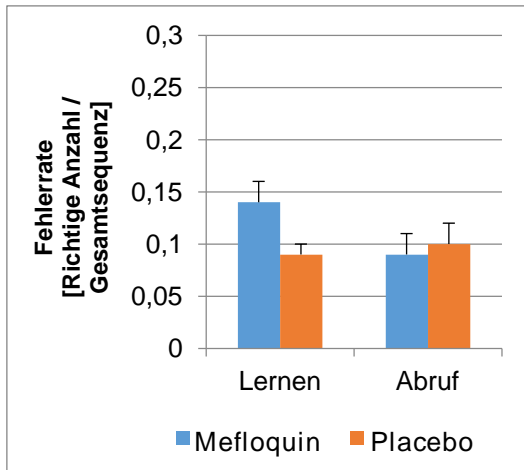


Abbildung 8: Fingertapping: Darstellung der Fehlerrate [richtige Anzahl / Gesamtsequenzen] zwischen Abruf und Lernen für beide Versuchsbedingungen.

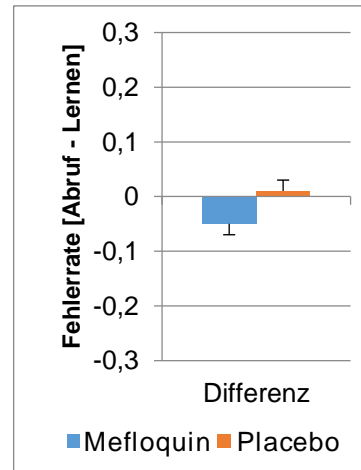


Abbildung 9: Fingertapping: Darstellung der Differenz der Fehlerrate [Abruf - Lernen] zwischen Abruf und Lernen für beide Versuchsbedingungen.

4.3 Schlafparameter

Die Analyse der Polysomnogramme ergab keinerlei statistisch relevante Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Schlafstadien zwischen den Versuchsbedingungen Mefloquin und Placebo (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: alle $p \geq 0,17$).

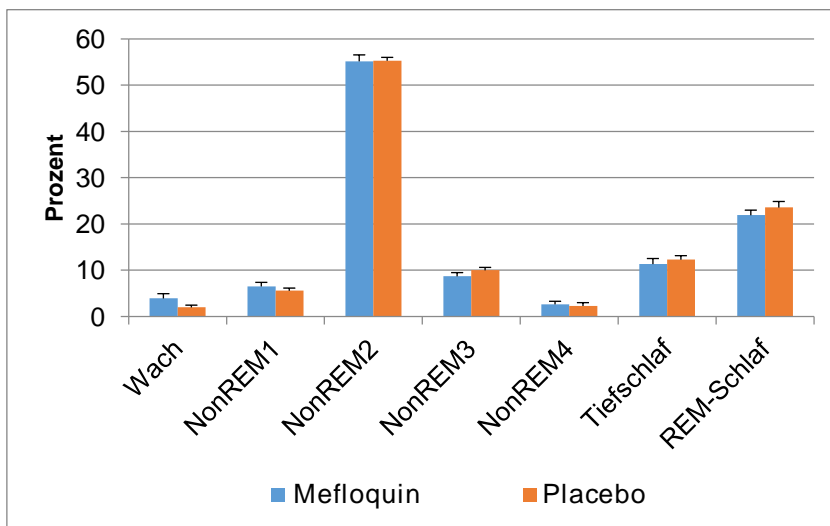


Abbildung 10: Schlafstadien: Darstellung der Verteilung der Schlafstadien [% der gesamten Schlafdauer] innerhalb einer Nacht für beide Versuchsbedingungen.

Alle Daten zur Verteilung der Schlafstadien in Prozent sowie Angaben in Minuten können einer Tabelle im Anhang (s. Kapitel 9.2) entnommen werden.

4.4 Kontrollparameter

4.4.1 Stanford-Schläfrigkeitsskala

Die aktuelle Schläfrigkeit ergab sich als Punktwert aus den Angaben der Probanden von 1 = ‚sehr wach‘ bis 8 = ‚schlafend‘. Es konnte kein statistisch relevanter Unterschied in der aktuellen Schläfrigkeit zwischen den beiden Versuchsbedingungen festgestellt werden (t-Test: Lernen: $p = 0,09$; Abend: $p = 0,52$; Morgen: $p = 0,27$; Abruf: $p = 1,00$).

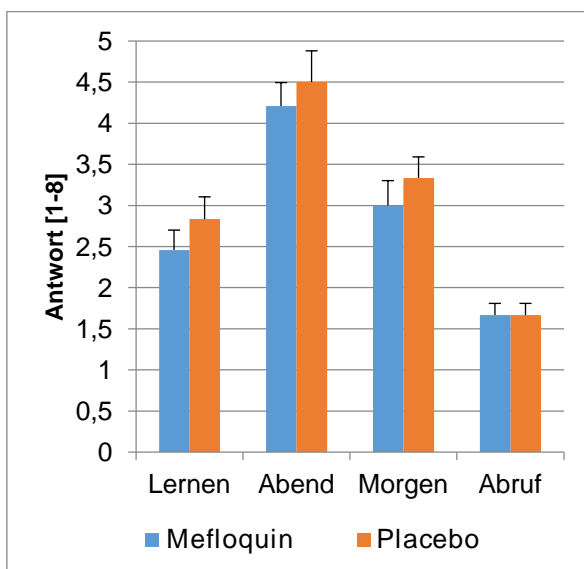


Abbildung 11: Stanford-Schläfrigkeitsskala:

Darstellung der aktuellen Schläfrigkeit [1 = sehr wach, 8 = schlafend] zu den verschiedenen Zeitpunkten für beide Versuchsbedingungen.

4.4.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Zur Auswertung des „Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens“ (MDBF) wurden die zwölf Stimmungsadjektive in die Kategorien ‚Gute - Schlechte Stimmung‘ (zufrieden, schlecht, gut, unwohl), ‚Wachheit - Müdigkeit‘ (ausgeruht, schlapp, müde, munter) und ‚Ruhe - Unruhe‘

(ruhelos, gelassen, unruhig, entspannt) zusammengefasst. Jede Angabe zum Zutreffen eines Stimmungsadjektivs wurde mit einem Punktwert versehen; diese Punktwerte wurden anschließend aufsummiert. Hohe Punktwerte standen je nach Kategorie entweder für eine positive Stimmungslage, wache und ausgeruhte Probanden oder einen Zustand innerer Ruhe. Niedrige Werte beschrieben hingegen einen entsprechenden gegensätzlichen Zustand.

Es konnte lediglich ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen in der Kategorie ‚Ruhe - Unruhe‘ zum Zeitpunkt ‚Morgen‘ (t-Test: $p = 0,04$) gezeigt werden. Für alle übrigen Kategorien und Zeitpunkte konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Bedingungen nachgewiesen werden (t-Test: alle $p \geq 0,17$).

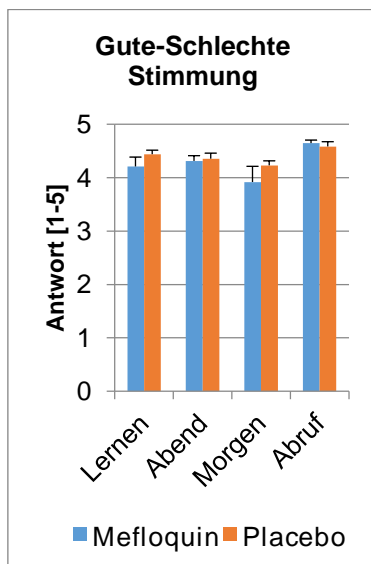


Abbildung 12: MDBF: Darstellung der Stimmung [1 = überhaupt nicht, 5 = sehr] für beide Versuchsbedingungen.

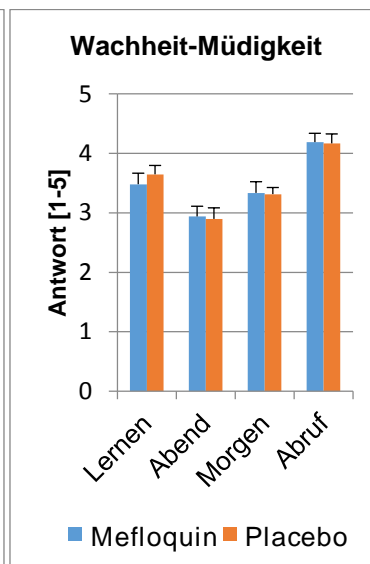


Abbildung 13: MDBF: Darstellung der Wachheit [1 = überhaupt nicht, 5 = sehr] für beide Versuchsbedingungen.

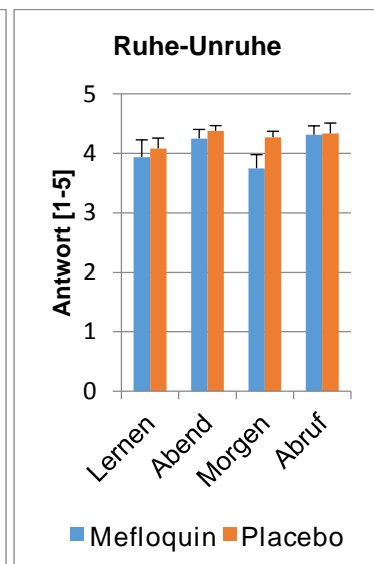


Abbildung 14: MDBF: Darstellung der Ruhe [1 = überhaupt nicht, 5 = sehr] für beide Versuchsbedingungen.

4.4.3 Psychomotorischer Vigilanztest

Der Datensatz des „Psychomotorischen Vigilanztests“ (PVT) eines Probanden konnte nicht in die statistische Analyse mit einfließen, da die Anweisung zur Durchführung nicht richtig verstanden worden war (mehrfache Eingabe des

Stopp-Befehls auch ohne Messung der Zeit). Somit betrug der Stichprobenumfang bei dieser Auswertung $n = 11$.

Die Aufmerksamkeit der Probanden zum Testzeitpunkt wurde als durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (Kehrwert der Reaktionszeit) festgelegt. Es konnte kein statistisch relevanter Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen den beiden Versuchsbedingungen festgestellt werden (t-Test: Lernen: $p = 0,18$; Abruf: $p = 0,35$).

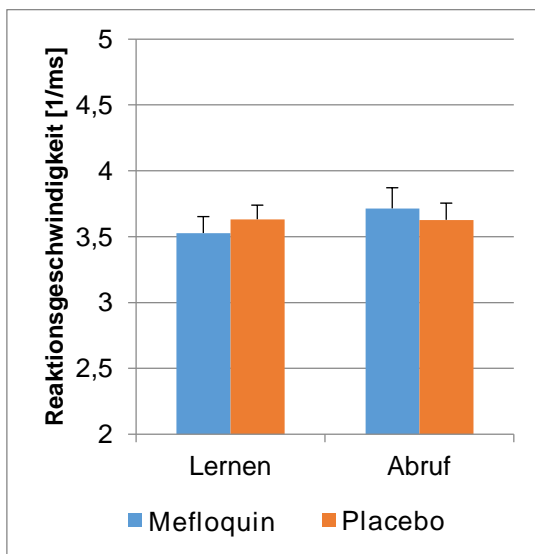


Abbildung 15: PVT: Darstellung der Reaktionsgeschwindigkeit in [1/ms] für beide Versuchsbedingungen.

4.4.4 Wortflüssigkeits-Test

Die Anzahl der in diesem Test genannten Wörter wurde als Maß der allgemeinen Abruffähigkeit von bereits stark konsolidierten Inhalten definiert. Zwischen den beiden Bedingungen ‚Mefloquin‘ und ‚Placebo‘ konnte für den „Wortflüssigkeits-Test“ (WFT) kein statistisch relevanter Unterschied in der allgemeinen Abrufleistung festgestellt werden (t-Test: $p = 0,25$).

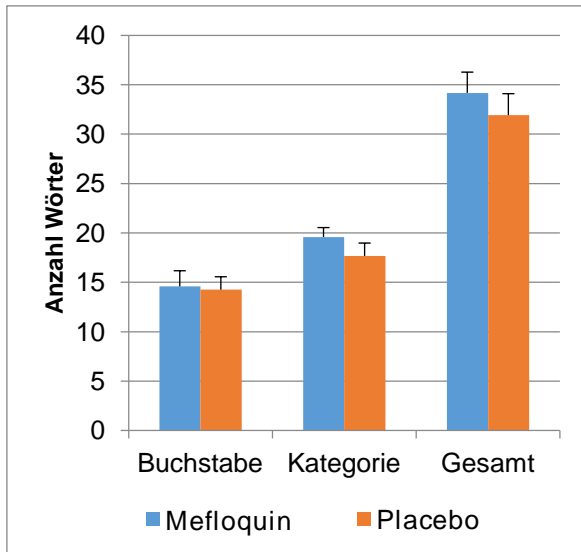


Abbildung 16: WFT: Darstellung des Wortflüssigkeits-Test [Anzahl an wiedergegebenen Wörtern] für beide Versuchsbedingungen.

4.4.5 Merkfähigkeits-Test

Der „Merkfähigkeits-Test“ setzte sich aus zwei Teilen (freier Abruf und Wiedererkennung von Zahlen) zusammen. Im freien Abruf wurde die Gesamtzahl richtig aufgeschriebener Zahlen als Maß für die allgemeine Abruffähigkeit gewertet. Für das Wiedererkennungsvermögen wurde die Sensitivität mittels D-Prime aus der Anzahl der ‚Hits‘ (relative Anzahl der korrekt als ‚alt‘ erkannten Zahlen innerhalb der 16 gezeigten, alten Zahlen) und der ‚False Alarms‘ (relative Anzahl der korrekt als ‚neu‘ erkannten Zahlen innerhalb der 16 gezeigten, neuen Zahlen) bestimmt.

Beim freien Abruf (s. Abbildung 17) konnte in der Mefloquin-Bedingung im Vergleich zur Placebo-Bedingung signifikant mehr richtige Zahlen wiedergeben (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 5,04$, $p = 0,049$, $\eta_p^2 = 0,34$). Damit ließ sich ein förderlicher Effekt von Mefloquin auf den freien Abruf zeigen.

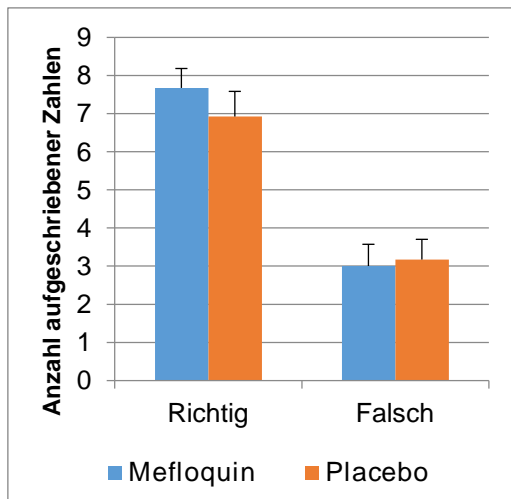


Abbildung 17: Merkfähigkeits-Test: Darstellung der Anzahl der wiedergegebenen Zahlen im freien Abruf für beide Versuchsbedingungen.

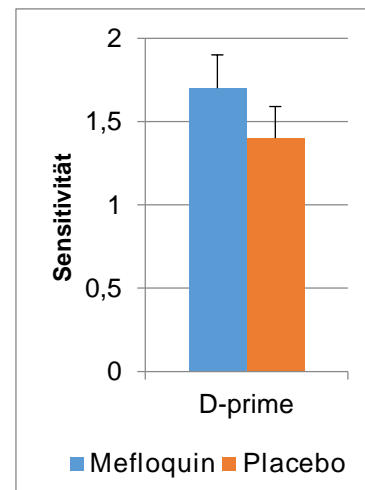


Abbildung 18: Merkfähigkeits-Test: Darstellung der Sensitivität [relative Anzahl Hits – relative Anzahl False Alarms] der Wiedererkennung von alten und neuen Zahlen für beide Versuchsbedingungen.

Im Gegensatz dazu konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen bei der Wiedererkennung der Nummern (s. Abbildung 18) beobachtet werden. Ein Effekt von Mefloquin auf das Wiedererkennen konnte folglich nicht gefunden werden (ANCOVA, Haupteffekt Behandlung: $F_{(1,10)} = 1,79$, $p = 0,21$, $\eta_p^2 = 0,15$).

Tabelle 3: Merkfähigkeits-Test: I. Gesamtanzahl und Prozentangabe [%] der wiedergegebenen Zahlen im freien Abruf für beide Bedingungen, II. Anzahl Hits (relative Anzahl der korrekt als ‚alt‘ erkannten Zahlen innerhalb der 16 gezeigten, alten Zahlen) und False Alarms (relative Anzahl der korrekt als ‚neu‘ erkannten Zahlen innerhalb der 16 gezeigten, neuen Zahlen) für beiden Bedingungen.

	Mefloquin		Placebo	
	Mittelwert	Standardfehler	Mittelwert	Standardfehler
I. Freier Abruf				
Gesamt	10,67	0,51	10,08	0,66
Prozent	0,72	0,04	0,69	0,04
II. Wiedererkennen				
Hits	0,72	0,04	0,69	0,04
False Alarms	0,16	0,03	0,21	0,04

4.5 Verblindung der Studie

Die Probanden mussten am Ende jedes Versuchstermins einschätzen, ob sie in der jeweiligen Versuchssitzung ‚Verum‘ oder ‚Placebo‘ erhalten hatten. Dabei ergaben sich keine Hinweise darauf, dass sie die Gabe von Mefloquin im Vergleich zu Placebo bewusst wahrgenommen hätten (exakter McNemar Test: $p = 0,38$).

Tabelle 4: Verblindung: Richtige Einschätzung der Probanden in jeder Sitzung (Mefloquin / Placebo) auf die Frage, ob sie ‚Verum‘ oder ‚Placebo‘ bekommen hätten.

	Mefloquin		Placebo	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Verum	5	41,7	8	66,7
Placebo	7	58,3	3	25,0

5 Diskussion

Elektrischen Synapsen wird eine Reihe von Funktionen zugeschrieben. Sie reichen von der schnellen Erregungsweiterleitung mittels elektrischer, interzellulärer Kopplung (Fricker & Miles, 2001; Schmitz et al., 2001) bis hin zur Generierung von synchronen Oszillationen (McCracken & Roberts, 2006) und sharp wave ripples (Schmitz et al., 2001). Somit ist eine Beteiligung von elektrischen Synapsen an der Reaktivierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf (Wilson & McNaughton, 1994) sowie der Aufrechterhaltung des Schlaf-Wach-Rhythmus (Long et al., 2005) möglich. Nachdem in einer bislang unveröffentlichten Studie (Feld & Hallschmid, persönliche Kommunikation, 2017) Hinweise gefunden wurden, dass elektrische Synapsen an der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten beteiligt sind, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob elektrische Synapsen auch für Abrufvorgänge von Gedächtnisinhalten von Bedeutung sind.

Dafür mussten die Probanden am Nachmittag zwei deklarative und eine prozedurale Gedächtnisaufgabe erlernen. Dem folgte eine Nacht mit regelrechtem, achtstündigem Schlaf. Die Konsolidierung der gelernten Gedächtnisaufgaben konnte in diesem Experiment also normal ablaufen. In der einen Versuchsbedingung wurde morgens zur Inhibition der elektrischen Synapsen Mefloquin verabreicht, in der anderen Bedingung war es Placebo. Die Placebo-Bedingung diente als Maß der unbeeinflussten Leistung eines jeden Probanden und somit als Vergleichswert. Zudem sollten die Ergebnisse der Placebo-Bedingungen den allgemein bekannten Erwartungen entsprechen und folglich zeigen, dass Schlaf zu einer Verbesserung der deklarativen (Diekelmann & Born, 2010; Ellenbogen et al., 2006; Gais et al., 2006) und prozeduralen (Karni et al., 1994; Korman et al., 2007; Walker et al., 2002) Gedächtnisleistung führt. Die Bioverfügbarkeit von Mefloquin konnte durch die Einnahme nach einer kleinen Mahlzeit (Butterbrezel) erhöht werden. Da für Mefloquin eine Resorptionszeit von sechs bis 24 Stunden angegeben wird (Fachinformation Lariam®, 2014), erfolgte der Abruf der drei Gedächtnisaufgaben am Nachmittag. Nach der Gabe von Mefloquin am Morgen lag daher zum Abrufzeitpunkt ein signifikant erhöhter Mefloquinspiegel im

Serum vor. Somit war in der Verum-Bedingung zum Zeitpunkt des Abrufs ein wirksamer Mefloquinspiegel im Blut erreicht. Dies ermöglichte es uns, eventuell beobachtete Effekte auf den Abruf auf die hemmende Wirkung von Mefloquin auf elektrischen Synapsen zu beziehen.

5.1 Gedächtnisaufgaben

Mit einer Größe von zwölf Probanden war das Probandenkollektiv umfangreich genug, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Es war also genügend statistische Aussagekraft vorhanden, um einen Effekt in der Größenordnung der vorangegangenen Studie zu entdecken, die einen abträglichen Effekt von Mefloquin auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung erbracht hatte. Im vorliegenden Experiment wurden Gedächtnistests im deklarativen und prozeduralen Bereich verwendet, wobei der Abruf teils hinweisgekoppelt, teils frei erfolgte (Thomson & Tulving, 1970; Tulving & Psotka, 1971). Auch die Fähigkeit der Wiedererkennung (Freund et al., 1969) wurde überprüft.

5.1.1 Deklarative Gedächtnisaufgaben

Bekanntermaßen werden deklarative Gedächtnisinhalte (s. Kapitel 1.2.1) während des Schlafs gefestigt. Dadurch sind die Inhalte weniger anfällig für eine Beeinträchtigung durch Interferenzen (Ellenbogen et al., 2006). Obwohl dieser Effekt bereits nach einer kurzen Schlafdauer auftritt, entfaltet sich die volle Wirkung des Schlafs erst nach einer ganzen Nacht, in der alle Schlafstadien durchlaufen wurden (Diekelmann & Born, 2010).

Um das deklarative Gedächtnis zu untersuchen, fanden deshalb die beiden Gedächtnisaufgaben „Memory“ (Rasch et al., 2007) und „Wortpaare“ (Feld et al., 2013) Anwendung. Der Abruf erfolgte in beiden Tests mittels hinweisgekoppelten Abrufs. Aus entsprechenden Studien ist bekannt, dass Schlaf nach Erlernen der Wortpaar-Aufgabe zu einer widerstandsfähigen Festigung der Gedächtnisinhalte führt (Ekstrand et al., 1977; Plihal & Born, 1997). Schlaf nach Erlernen der Memory-Inhalte führt hingegen zu einer

weniger robusten Festigung der Gedächtnisinhalte (Diekelmann et al., 2012)), als es z.B. bei den Wortpaaren (Plihal & Born, 1997) festgestellt wurde. Oft wurde die Memory-Aufgabe in Kombination mit externen Stimuli, wie z.B. wiederholten Geruchsreizen während des Schlafs, angewendet und führte dann zu beachtlichen Ergebnissen (Diekelmann et al., 2011; Rasch et al., 2007). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Wortpaar-Test eine zuverlässige Nachweismethode für die schlafabhängige Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten darstellt. Der Memory-Test ist hingegen nicht unbedingt dazu geeignet, die Wirkung einer Blockade der elektrischen Synapsen nachzuweisen. Führt bereits die Konsolidierung zu relativ schwächeren Gedächtnisspuren, so sind auch die Voraussetzungen für einen erfolgreichen Abruf schlechter.

In unserem Versuch ließen sich keine Effekte von Mefloquin auf die Abrufleistung in den beiden deklarativen Gedächtnisaufgaben zeigen. Da die Bedingungen für Mefloquin und Placebo bei beiden Aufgaben gleich waren, kann angenommen werden, dass nach einer regulären Konsolidierung im Schlaf der Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten durch die Blockade der elektrischen Synapsen nicht beeinträchtigt wird. In der Placebo-Bedingung konnte eine Abnahme der Memory-Leistung beobachtet werden, die jedoch den allgemein für diesen Test zu erwartenden Ergebnissen entsprach. Bei der Wortpaar-Übung zeigte sich eine gleichbleibende Gedächtnisleistung bei Lernen und Abruf. Die positive Auswirkung von Schlaf auf die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten konnte mit unserem Versuch folglich nicht direkt bestätigt werden. Dies könnte an der spezifischen zeitlichen Ausgestaltung unseres Experiments liegen. So war der Abruf der Gedächtnisinhalte relativ spät nach dem morgendlichen Aufstehen anberaumt, um ihn während des Wirkmaximums von Mefloquin stattfinden zu lassen. Ein weiterer Grund dafür kann ein zu langes Intervall zwischen Lernen und Schlafen sein. Dies war im vorliegenden Fall der längeren Resorptionszeit von Mefloquin geschuldet, da nur so in der Vorstudie ein ausreichend hoher Serumspegel während der Nacht erreicht werden konnte.

5.1.2 Prozedurale Gedächtnisaufgabe

Für das prozedurale Gedächtnis (s. Kapitel 1.2.2) sind weitreichendere Auswirkungen durch Schlaf bekannt. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass prozedurale Gedächtnisspuren durch Schlaf gefestigt und vor störenden, äußeren Einflüssen geschützt werden. Dazu zeigt sich eine wesentliche Verbesserung der motorischen Fähigkeiten durch Schlaf (Karni et al., 1994; Walker et al., 2002). Bereits ein Mittagsschlaf kann die Gedächtnisspuren erfolgreich vor Interferenzen schützen. Jedoch bedarf es für eine deutliche Verbesserung der gelernten Fähigkeiten einer ganzen Nacht mit regelrechtem Schlaf (Korman et al., 2007). Ergebnisse einer Humanstudie zeigten bereits, dass motorisches Lernen, d.h. der Erfolg assoziativer Konditionierung des Lidschlussreflexes, durch Mefloquin eingeschränkt wird. Die konditionierte Reaktion konnte bei $74,0 \pm 4,7\%$ (MW \pm SEM) der Probanden der Kontrollgruppe, aber nur bei $46,8 \pm 11,0\%$ (MW \pm SEM) in der Mefloquin-Gruppe ausgelöst werden. Verschlechtert wurden sowohl die Lerngeschwindigkeit (2,6 Mal langsamer) als auch die Lernkapazität (um 16% reduziert). Die willentliche Ausführung von prozeduralen Gedächtnisübungen (Pfeilwurf-Spiel) sowie Reflex- und Wahrnehmungszeit blieben davon unbeeinflusst (van Essen et al., 2010). Zudem konnte gezeigt werden, dass durch eine Hemmung von Cx36 motorische Fähigkeiten nicht grundsätzlich eingeschränkt werden. Stattdessen kommt es zu einer weniger flexiblen und angepassten Ausführung der Übungen (Kistler et al., 2002). Weiterhin führt eine selektive Blockade von Cx36 nicht zu Beeinträchtigungen der motorischen Koordination sowie zur Beeinflussung von Verhaltensweisen (Long et al., 2002).

Wir verwendeten in unserem Versuch den Test „Fingertapping“ (Walker et al., 2003) mit hinweisgekoppeltem Abruf. Bei der Auswertung unserer Ergebnisse wurden zwei Komponenten untersucht: zum einen die Auswirkungen auf die absolute Anzahl an korrekt eingegebenen Zahlensequenzen und zum anderen jene auf die Fehlerrate (Anteil der falschen Sequenzen an allen Sequenzen). Generell konnte kein Effekt auf die Anzahl der korrekten Sequenzen gefunden werden. Dies betraf sowohl das Erlernen der Fingersequenz als auch die Retention derselben sowie die Kontrollsequenz.

Demnach bleibt die bewusste Wiedergabe von Bewegungsabläufen von Mefloquin unbeeinflusst (van Essen et al., 2010). Wir konnten jedoch eine Wirkung auf die Fehlerrate zeigen. Die Probanden machten unter Einfluss von Mefloquin beim Abruf weniger Fehler, was sich in einer niedrigeren Fehlerrate widerspiegelte. Dies war jedoch nicht nur für die Retention der Sequenz, sondern auch für den Lernvorgang nachweisbar. Ein direkter Zusammenhang ist insofern schwer zu erklären, da die Gabe von Mefloquin erst am Morgen nach dem Lernen erfolgte, womit kein direkter Zusammenhang zwischen der Beobachtung und der Wirkung von Mefloquin herzustellen ist. Folglich schienen die Bedingungen vor der Gabe von Mefloquin zwischen den beiden Sitzungen nicht vollkommen vergleichbar gewesen zu sein, auch wenn unsere Fragebogenmaße keine Anhaltspunkte für Unterschiede in beeinflussenden Faktoren wie Befindlichkeit oder Aufmerksamkeit erbrachten. Dies kann auch eine mögliche Ursache für den beobachteten Effekt von Mefloquin auf die Fehlerrate bei Lernen und Abruf gewesen sein. Allerdings wird dieses Ergebnis nicht durch die Resultate der Kontrollsequenz-Aufgabe unterstützt, da sich hier keine Effekte von Mefloquin zeigten. Auch wenn der hier beobachtete Effekt von Mefloquin auf die prozedurale Gedächtnisübung also mit Bedacht zu interpretieren ist, deutet er an, dass es zu einer Wirkung von Mefloquin im Gehirn gekommen ist. Somit war die Dosis ausreichend gewählt, um funktionale Wirkungen erzielen zu können. Es ist somit nicht auszuschließen, dass Mefloquin den Abruf von prozeduralen Gedächtnisaufgaben unterstützt, auch wenn sich kein vollkommen eindeutiges Muster ergab.

Generell ließ sich ein positiver Effekt des Schlafs auf die Festigung der prozeduralen Gedächtnisaufgabe innerhalb der Placebobedingung beobachten. Somit konnte die Studie die allgemein bekannten Auswirkungen der schlafabhängigen Konsolidierung von prozeduralen Gedächtnisinhalten bestätigen.

5.1.3 Wortflüssigkeits-Test

Der „Wortflüssigkeits-Test“ (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000) diente zur Testung der allgemeinen Abruffähigkeit, die mittels freien Abrufs erfolgte. Dabei

konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen festgestellt werden. Der Augenschein verleitet zur Annahme, dass die Probanden in der Mefloquin-Bedingung generell etwas besser abschnitten. Die Grenze zur statistischen Relevanz wurde jedoch weit verfehlt ($p = 0,25$). Auch in der Vorstudie (Feld & Hallschmid, unveröffentlichte Daten, 2017) konnten beim Wortflüssigkeits-Test keine Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen beobachtet werden. Insgesamt lassen diese Beobachtungen nicht darauf schließen, dass sich die allgemeine Abrufleistung bei einer Erhöhung des Mefloquinspiegels ändert.

5.1.4 Merkfähigkeits-Test

Der „Merkfähigkeits-Test“ (Feld et al., 2013) diente der Messung der allgemeinen Enkodierungsleistung der Probanden zum Abrufzeitpunkt mittels freien Abrufs und Wiedererkennung. Da der Test nur am Abrufnachmittag durchgeführt wurde, war er unabhängig von sämtlichen Vorgängen, die während des Schlafs abgelaufen waren. Die Mefloquingabe hat in dieser Studie beim Abruf eine deutlich höhere Serumkonzentration (durchschnittlich 354,17 ng/ml) induziert, als es in der vorangegangenen Studie der Fall war (durchschnittlich 201,11 ng/ml, Feld & Hallschmid, persönliche Kommunikation, 2017). Wir konnten hier einen Effekt von Mefloquin auf das Neu-Lernen von Nummern beobachten. Der freie Abruf der Nummern war verbessert, während das Wiedererkennen der Nummern unverändert blieb. Es scheint, als ob durch die Blockade der elektrischen Synapsen der freie Abruf effektiver ausgeführt werden konnte.

In einem entsprechenden Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine selektive Cx36-Blockade die Wiedererkennung von Objekten im Sinne von ‚neu‘ und ‚bereits bekannt‘ erschwert (Frisch et al., 2005). Dieser Befund ließ sich durch unseren Versuch nicht bestätigen, da wir keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wiedererkennungsleistung beim Merkfähigkeits-Test zwischen der Mefloquin- und der Placebobedingung nachweisen konnten. Es ist zudem bekannt, dass Abruf nach dem Schlafen leichter fällt als Wiedererkennen (Gillund & Shiffrin, 1984). Da in unserer Studie mit dem Test

lediglich die generelle Merkfähigkeit im Wachzustand gemessen wurde, sind unsere Ergebnisse nicht als Bestätigung dafür zu sehen. Ebenso lassen sich keine Rückschlüsse ziehen, inwieweit Schlaf hier eine zusätzliche Wirkung erzielt hätte. Da die anderen deklarativen Tests keine Hinweise auf einen Effekt von Mefloquin ergaben, ist dieses Ergebnis also mit Vorsicht zu interpretieren; in Folgestudien sollte systematisch untersucht werden, ob die Blockade der elektrischen Synapsen den freien Abruf von während der Blockade gelerntem Material tatsächlich verbessert.

5.2 Kontrollparameter

Anhand der verschiedenen Kontrollvariablen konnte gezeigt werden, dass es in Sachen Schlaf, Schläfrigkeit und Befindlichkeit – d.h. wichtigen psychophysiologischen Begleitumständen der Lern- und Abrufvorgänge – keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen und zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten gab. Dies betraf neben den bei jedem Versuch identischen äußerlichen Rahmenbedingungen des Schlaflabors (Tulving & Thomson, 1973) auch die Schläfrigkeit und Befindlichkeit der Probanden. Somit waren wichtige Voraussetzungen gegeben, um mit dieser Studie stichhaltige Daten zu erhalten.

Ein normaler, achtstündiger Schlaf ist Voraussetzung für eine regelrechte Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Diekelmann & Born, 2010; Korman et al., 2007). Die Architektur des Schlafes in unserer Studie entsprach in allen Versuchsnächten der normalen Verteilung der Schlafstadien in jungen, gesunden Erwachsenen (Dijk, 2009). Somit konnten die Konsolidierungsprozesse in jeder Nacht regelrecht ablaufen. Dies ist insofern nicht überraschend, da in den Mefloquin-Sitzungen die Gabe des Medikaments erst am Morgen erfolgte. Deshalb waren während dieser Nächte keine Aus- und Nebenwirkungen durch Mefloquin zu erwarten. Auch die in einigen Placebo-Sitzungen, die auf Mefloquin-Sitzungen folgten, feststellbaren Residualkonzentrationen von Mefloquin übten keinen starken Einfluss auf diese

Variablen aus; um diesen vollständig auszuschließen, wurden diese Werte als Kovariaten in die Analysen aufgenommen.

Für den Fragebogen „Stanford-Schläfrigkeitsskala“ (Hoddes et al., 1973) konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen festgestellt werden. Demnach blieb das Schläfrigkeitsgefühl von Mefloquin unbeeinflusst. Beobachtungen von Schlagenhauf (1997) zeigen hingegen ein erhöhtes Schlafbedürfnis nach der Einnahme von Mefloquin, das jedoch erst nach Gabe über einen längeren Zeitraum auftrat.

Die Auswertung des „Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen“ (Steyer et al., 1997) konnte nur einen statistisch relevanten Unterschied in der Kategorie ‚Ruhe - Unruhe‘ zum Zeitpunkt ‚Morgen‘ zeigen. Da der Fragebogen direkt nach dem Aufwachen und noch vor der Gabe von Mefloquin ausgefüllt wurde, entfällt Mefloquin als Ursache dafür. Somit muss von einem Artefakt als Grund für unsere Beobachtung ausgegangen werden. Alle übrigen Werte zeigten, dass kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen lag.

Auch der „Psychomotorische Vigilanztest“ (Dinges et al., 1997) zeigte keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen. Somit waren die Versuchssituationen während der Mefloquin- und Placebo-Bedingung identisch. Reaktionsgeschwindigkeit und Daueraufmerksamkeit der Probanden wurde durch Mefloquin nicht beeinträchtigt. Damit decken sich unsere Ergebnisse mit einer anderen Studie, die bereits zeigen konnte, dass die Reaktionszeit durch Mefloquin nicht beeinflusst wird (van Essen et al., 2010).

Da sich die Verblindung der Studie als erfolgreich erwiesen hat, ist zudem von einer guten Verträglichkeit von Mefloquin innerhalb der Probandengruppe auszugehen. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Bisherige Forschungen konnten zeigen, dass elektrische Synapsen an der schnellen Erregungsweiterleitung sowie der Synchronisierung der Aktivität

zwischen Interneuronen beteiligt sind. Diese ist eine bedeutsame Grundlage für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Fricker & Miles, 2001). Da der Abruf auch eine Form der Reaktivierung von Gedächtnisinhalten darstellt (Tayler et al., 2013), stellte sich die Frage, ob und in wie weit der Abruf von Gedächtnisinhalten durch eine Blockade der elektrischen Synapsen beeinträchtigt wird. Da wir mit unserem Versuch diesbezüglich keine Anhaltspunkte feststellen konnten, ist davon auszugehen, dass beim Abruf andere Prozesse überwiegen und elektrische Synapsen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Somit bestätigten die Ergebnisse der Tests unsere Vermutungen insofern, dass keine Beeinflussung der Abrufleistung von deklarativen Inhalten durch Mefloquin stattfand. Da dies für prozedurale Gedächtnisinhalte nicht eindeutig festgestellt werden konnte, ist eine Überprüfung mit größerem Stichprobenumfang anzustreben. Damit ließe sich unsere Vermutung vollends bestätigen, dass elektrische Synapsen keinen nennenswerten Einfluss auf den Abruf sowohl von deklarativen als auch von prozeduralen Gedächtnisinhalten ausüben.

Da Abrufvorgänge generell recht wenig erforscht sind, bietet es sich zudem an, neue Substanzen zu testen, die eine Wirkung auf Abrufprozesse haben könnten. Der Abruf ist bekanntermaßen von durch AMPA-Rezeptoren vermittelter, schneller Erregungsweiterleitung aus dem Hippocampus abhängig (Bast et al., 2005; Lambert & Jones, 1990). Ein Tierversuch zeigte, dass der AMPA-Antagonist CNQX (6-Cyano-7-Nitrochinoxalin-2,3-Dion) den Abruf verschlechtert und die schnelle Erregungsweiterleitung an Synapsen des Gyrus dentatus blockiert (Bast et al., 2005). Eine modulierende Aufgabe innerhalb der Abrufvorgänge wird zudem cAMP zugeschrieben (Isiegas et al., 2008), wodurch die Leitfähigkeit von elektrischen Synapsen beeinflusst wird (Bennett et al., 1991). Auch der adrenerge Signalweg vermittelt Abrufvorgänge, indem es zu einer Verminderung von langsamen Nachhyperpolarisationen kommt (Thomas, 2015). Eine bedeutende Rolle kommt dabei den β_1 -Rezeptoren zu (Kroes et al., 2010). Zudem sind Proteinkinase A (Szapiro et al., 2000) sowie die Proteinbiosynthese (Lopez et al., 2015) an Abrufvorgängen beteiligt. NMDA-Rezeptoren (Steele & Morris, 1999), Stress und Glukokortikoide haben

hingegen eine hemmende Wirkung auf den Abruf (Thomas, 2015). Alle diese Faktoren können daher Bestandteile weiterer Erforschungen der Mechanismen von Abrufvorgängen sein.

Auffallend ist, dass die meisten Studien bislang nur von der Wirkung von Mefloquin, und somit von elektrischen Synapsen, auf prozedurale (Kistler et al., 2002; van Essen et al., 2010) sowie emotionale Gedächtnisinhalte (Bissiere et al., 2011) berichten. Insofern stellt sich die Frage, warum das deklarative Gedächtnis in diesem Zusammenhang bislang nur wenig Beachtung gefunden hat.

Durch die Betrachtung unserer Ergebnisse im Zusammenhang mit der Vorstudie (Feld & Hallschmid, persönliche Kommunikation, 2017) lässt sich abschließend festhalten, dass elektrische Synapsen keine besondere Bedeutung für die schlafabhängige Konsolidierung von prozeduralen Gedächtnisinhalten, das Neu-Lernen im Wachzustand sowie den Abruf von Gedächtnisinhalten haben. Eine Ausnahme stellt jedoch die schlafabhängige Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten dar. Hier liefern unsere Experimente in der Zusammenschau einen ersten Beleg für eine Beteiligung der elektrischen Synapsen an der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten (Feld & Hallschmid, persönliche Kommunikation, 2017). Mefloquin hemmt die Entstehung von schnellen Oszillationen, welche einen Kernprozess in der schlafabhängigen Gedächtnisbildung von deklarativen Inhalten darstellen. Elektrische Synapsen scheinen also durch die Beeinflussung von sharp wave ripples während des Schlafes an der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten im Hippocampus beteiligt zu sein. Es ist deshalb ein sehr vielversprechender Gedanke, den Fokus weiterführender Forschung auf die Bedeutung der elektrischen Synapsen für Konsolidierungsvorgänge von deklarativen Gedächtnisinhalten zu legen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle von elektrischen Synapsen, oder Gap junctions, beim Abruf kurz zuvor erlernter Gedächtnisinhalte untersucht. In einer vorangegangenen Studie hatten sich Hinweise darauf ergeben, dass die Hemmung der elektrischen Synapsen durch die Gabe von Mefloquin Einfluss auf die Gedächtnisbildung nimmt. Nach einer Nacht mit achtstündigem Schlaf zeigten die Probanden bei Blockade der elektrischen Synapsen durch Mefloquin – im Vergleich zu Placebogabe – vor dem Schlaf Anzeichen einer verbesserten Konsolidierung motorischer Gedächtnisinhalte, während die Konsolidierung deklarativer Inhalte verschlechtert zu werden schien; allerdings wurde in diesem Experiment nicht im strengen Sinne zwischen Gedächtniskonsolidierung und -abruf unterschieden. Vor diesem Hintergrund zielte die vorliegende Arbeit darauf ab, mögliche Wirkungen der Blockade von elektrischen Synapsen auf Vorgänge des Gedächtnisabrufs zu untersuchen.

An der Studie nahmen zwölf gesunde, männliche Versuchspersonen teil. Sie absolvierten zunächst eine Eingewöhnungsnacht sowie im Anschluss zwei Versuchsnächte (Mefloquin- und Placebo-Bedingung) im Schlaflabor. Bei jedem Versuchstermin lernten die Probanden nachmittags zwei deklarative (Memory und Wortpaarlernen) sowie eine prozedurale (Fingertapping) Gedächtnisaufgabe. Mefloquin wurde erst morgens im Anschluss an eine darauf folgende Nacht mit achtstündigem Schlaf eingenommen. Der Abruf der Gedächtnisaufgaben erfolgte am Nachmittag nach Nachtschlaf und Mefloquin- bzw. Placebogabe.

Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Annahme, dass die Blockade der elektrischen Synapsen durch Mefloquin keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Leistung beim Abruf von prozeduralen sowie deklarativen Gedächtnisinhalten hat. Auf die deklarativen Gedächtnisaufgaben ließen sich keinerlei Effekte der pharmakologischen Inhibition von elektrischen Synapsen nachweisen. Der Test zur Beurteilung der allgemeinen Abruffähigkeit zeigte ebenfalls, dass kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Bedingungen vorlag. Den beobachteten Effekten auf einzelne Merkmale der prozeduralen Gedächtnisleistung (Fehlerrate) sowie die allgemeine

Merkfähigkeit zum Abrufzeitpunkt kommt vermutlich keine systematische Bedeutung zu. Vielmehr ist anzunehmen, dass es durch Mefloquin zu keiner Veränderung des Abrufs von prozeduralen Gedächtnisinhalten und des freien Abrufs von Neugelerntem kam. Die gemessenen Kontrollparameter belegen die Vergleichbarkeit der Versuchsbedingungen (Mefloquin und Placebo).

Die vorliegenden Befunde sprechen dagegen, dass elektrische Synapsen maßgeblich an Abrufvorgängen von deklarativen sowie prozeduralen Gedächtnisinhalten beteiligt sind. Ihr Beitrag zu während des Schlafs ablaufenden Konsolidierungsvorgängen, wie sie in der genannten Vorläufer-Studie zutage traten, verdient dementsprechend größere Aufmerksamkeit. Zukünftige Forschungen im Bereich der Abrufvorgänge sollten jedoch auch andere Mechanismen von Abrufprozessen in den Mittelpunkt stellen, so z.B. die Rolle von β_1 -Rezeptoren, cAMP, Proteinkinase A oder der Proteinbiosynthese.

7 Literaturverzeichnis

- Anderson, R. C., & Pichert, J. (1978). Recall of previously unrecalable information following a shift in perspective. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 17, 1-12.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K.W. (2000). Regensburger Wortflüssigkeitstest: RWT. Hogrefe, Göttingen, Deutschland.
- arznei-telegramm®: Stiller Abgang des Malariamittels Mefloquin (Lariam), 03/2016
https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=031_03&artikel=1603031_03k
[Zugriff 03.01.2018]
- Baddeley, A., Eysenck, M.W., Anderson, M.C. (2009). Memory, 1.Auflage. Psychology Press, Hove, U.K.
- Baker, L., & Santa, J. L. (1977). Context, integration, and retrieval. *Mem Cognit*, 5(3), 308-314. doi:10.3758/bf03197575
- Banks, S., & Dinges, D. F. (2007). Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med*, 3(5), 519-528.
- Barbosa-Lima, G., Moraes, A. M., Araujo, A. D., da Silva, E. T., de Freitas, C. S., Vieira, Y. R., . . . Souza, T. M. (2017). 2,8-bis(trifluoromethyl)quinoline analogs show improved anti-Zika virus activity, compared to mefloquine. *Eur J Med Chem*, 127, 334-340. doi:10.1016/j.ejmech.2016.12.058
- Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J Exp Psychol*, 96(2), 321-327.
- Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., & McCarley, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*, 73(6), 379-396. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.06.004
- Bast, T., da Silva, B. M., & Morris, R. G. (2005). Distinct contributions of hippocampal NMDA and AMPA receptors to encoding and retrieval of one-trial place memory. *J Neurosci*, 25(25), 5845-5856. doi:10.1523/jneurosci.0698-05.2005
- Bastin, C., Linden, M., Charnallet, A., Denby, C., Montaldi, D., Roberts, N., & Andrew, M. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase*, 10(4), 330-344. doi:10.1080/13554790490507650
- Behrens, C. J., van den Boom, L. P., de Hoz, L., Friedman, A., & Heinemann, U. (2005). Induction of sharp wave-ripple complexes in vitro and reorganization of hippocampal networks. *Nat Neurosci*, 8(11), 1560-1567. doi:10.1038/nn1571
- Bennett, M. V., Barrio, L. C., Bargiello, T. A., Spray, D. C., Hertzberg, E., & Saez, J. C. (1991). Gap junctions: new tools, new answers, new questions. *Neuron*, 6(3), 305-320.
- Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res*, 69(1-2), 65-73.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. (2010). Biologische Psychologie, 7.Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Deutschland.

- Bissiere, S., Zelikowsky, M., Ponnusamy, R., Jacobs, N. S., Blair, H. T., & Fanselow, M. S. (2011). Electrical synapses control hippocampal contributions to fear learning and memory. *Science*, 331(6013), 87-91. doi:10.1126/science.1193785
- Bixler, E. O., Robertson, J. A., & Soldatos, C. R. (1986). Sleep laboratory assessment of normal sleep and sleep disorders. *Psychiatr Med*, 4(2), 105-118.
- Blaney, P. H. (1986). Affect and memory: a review. *Psychol Bull*, 99(2), 229-246.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356.
- Born, J., & Gais, S. (2000). REM sleep deprivation: the wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav. Brain Sci*, 23, 912-913
- Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12(5), 410-424. doi:10.1177/1073858406292647
- Bousfield, W. A. (1953). The Occurrence of Clustering in the Recall of Randomly Arranged Associates. *The Journal of General Psychology*, 49(2), 229-240. doi:10.1080/00221309.1953.9710088
- Bramham, C. R., & Srebro, B. (1989). Synaptic plasticity in the hippocampus is modulated by behavioral state. *Brain Res*, 493(1), 74-86.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382(6588), 252-255. doi:10.1038/382252a0
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551-570.
- Buzsaki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926-1929. doi:10.1126/science.1099745
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983). The antagonism of amino acid-induced excitations of rat hippocampal CA1 neurones in vitro. *J Physiol*, 334, 19-31.
- Colwell, C. S. (2000). Rhythmic coupling among cells in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurobiol*, 43(4), 379-388.
- Condorelli, D. F., Belluardo, N., Trovato-Salinaro, A., & Mudo, G. (2000). Expression of Cx36 in mammalian neurons. *Brain Res Brain Res Rev*, 32(1), 72-85.
- Cruikshank, S. J., Hopperstad, M., Younger, M., Connors, B. W., Spray, D. C., & Srinivas, M. (2004). Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(33), 12364-12369. doi:10.1073/pnas.0402044101
- Datta, S., Li, G., & Auerbach, S. (2008). Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *Eur J Neurosci*, 27(7), 1876-1892. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06166.x
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269-301. doi:10.1210/edrv.19.3.0331

- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9(4), 673-690.
- Derogatis L.R. (1977). SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual for the revised version, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, U.S.A.
- Diekelmann, S., Biggel, S., Rasch, B., & Born, J. (2012). Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations. *Neurobiol Learn Mem*, 98(2), 103-111. doi:10.1016/j.nlm.2012.07.002
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 114-126. doi:10.1038/nrn2762
- Diekelmann, S., Buchel, C., Born, J., & Rasch, B. (2011). Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat Neurosci*, 14(3), 381-386. doi:10.1038/nn.2744
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13(5), 309-321. doi:10.1016/j.smr.2008.08.002
- Dijk, D. J. (2009). Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*, 5(2 Suppl), S6-15.
- Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. A., Powell, J. W., Ott, G. E., . . . Pack, A. I. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 20(4), 267-277.
- Dow, G. S., Hudson, T. H., Vahey, M., & Koenig, M. L. (2003). The acute neurotoxicity of mefloquine may be mediated through a disruption of calcium homeostasis and ER function in vitro. *Malar J*, 2, 14. doi:10.1186/1475-2875-2-14
- Draguhn, A., Traub, R. D., Schmitz, D., & Jefferys, J. G. (1998). Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*, 394(6689), 189-192. doi:10.1038/28184
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 55, 51-86. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.142050
- Ekstrand, B. R., Barrett, T. R., West, J. N., & Maier, W. G. (1977). The effect of sleep on human long-term memory. In J. L. McGaugh (Ed.), *Neurobiology of Sleep and Memory* (pp. 419-438): Academic Press, New York.
- Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Stickgold, R., Dinges, D. F., & Thompson-Schill, S. L. (2006). Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Curr Biol*, 16(13), 1290-1294. doi:10.1016/j.cub.2006.05.024
- Everson, C. A., Bergmann, B. M., & Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12(1), 13-21.
- Fachinformation Lariam® (2014). Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland.

- Feld, G. B., & Born, J. (2017). Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr Opin Neurobiol*, 44, 20-27. doi:10.1016/j.conb.2017.02.012
- Feld, G. B., & Diekelmann, S. (2015). Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. *Front Psychol*, 6, 622. doi:10.3389/fpsyg.2015.00622
- Feld, G. B., Lange, T., Gais, S., & Born, J. (2013). Sleep-dependent declarative memory consolidation--unaffected after blocking NMDA or AMPA receptors but enhanced by NMDA coagonist D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2688-2697. doi:10.1038/npp.2013.179
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci*, 12(2), 105-118. doi:10.1038/nrn2979
- Fernandes, M. A., & Moscovitch, M. (2000). Divided attention and memory: evidence of substantial interference effects at retrieval and encoding. *J Exp Psychol Gen*, 129(2), 155-176.
- Fischer, S., & Born, J. (2009). Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 35(6), 1586-1593. doi:10.1037/a0017256
- Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J., & Born, J. (2006). Implicit learning -- explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. *J Cogn Neurosci*, 18(3), 311-319.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(18), 11987-11991. doi:10.1073/pnas.182178199
- Freund, R. D., Brelsford, J. W., & Atkinson, R. C. (1969). *Recognition vs. recall: Storage or retrieval differences?* (Vol. 21).
- Fricker, D., & Miles, R. (2001). Interneurons, spike timing, and perception. *Neuron*, 32(5), 771-774.
- Frisch, C., De Souza-Silva, M. A., Sohl, G., Guldenagel, M., Willecke, K., Huston, J. P., & Dere, E. (2005). Stimulus complexity dependent memory impairment and changes in motor performance after deletion of the neuronal gap junction protein connexin36 in mice. *Behav Brain Res*, 157(1), 177-185. doi:10.1016/j.bbr.2004.06.023
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem*, 13(3), 259-262. doi:10.1101/lm.132106
- Gillund, G., & Shiffrin, R. M. (1984). A retrieval model for both recognition and recall. *Psychol Rev*, 91(1), 1-67.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsaki, G., & Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci*, 12(10), 1222-1223. doi:10.1038/nn.2384
- Godden, D. R., & Baddeley, A. D. (1975). CONTEXT-DEPENDENT MEMORY IN TWO NATURAL ENVIRONMENTS: ON LAND AND UNDERWATER. *British Journal of Psychology*, 66(3), 325-331. doi:10.1111/j.2044-8295.1975.tb01468.x
- Goodwin, D. W., Powell, B., Bremer, D., Hoine, H., & Stern, J. (1969). Alcohol and recall: state-dependent effects in man. *Science*, 163(3873), 1358-1360.

- Gribble, F. M., Davis, T. M., Higham, C. E., Clark, A., & Ashcroft, F. M. (2000). The antimalarial agent mefloquine inhibits ATP-sensitive K-channels. *Br J Pharmacol*, 131(4), 756-760. doi:10.1038/sj.bjp.0703638
- Hanslmayr, S., & Staudigl, T. (2014). How brain oscillations form memories--a processing based perspective on oscillatory subsequent memory effects. *Neuroimage*, 85 Pt 2, 648-655. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.121
- Hardt, O., Nader, K., & Nadel, L. (2013). Decay happens: the role of active forgetting in memory. *Trends Cogn Sci*, 17(3), 111-120. doi:10.1016/j.tics.2013.01.001
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 3(9), 351-359.
- Hasselmo, M. E., Wyble, B. P., & Wallenstein, G. V. (1996). Encoding and retrieval of episodic memories: role of cholinergic and GABAergic modulation in the hippocampus. *Hippocampus*, 6(6), 693-708. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:6<693::AID-HIPO12>3.0.CO;2-W
- Hebb, D.O. (1949.) *The Organization of Behaviour*, Wiley, New York, U.S.A.
- Hennequin, C., Bouree, P., Bazin, N., Bisaro, F., & Feline, A. (1994). Severe psychiatric side effects observed during prophylaxis and treatment with mefloquine. *Arch Intern Med*, 154(20), 2360-2362.
- Herron, J. E., & Wilding, E. L. (2006). Brain and behavioral indices of retrieval mode. *Neuroimage*, 32(2), 863-870. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.046
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., & Dement, W. C. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 10(4), 431-436.
- Hoffman, K. L., & McNaughton, B. L. (2002). Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science*, 297(5589), 2070-2073. doi:10.1126/science.1073538
- Hormuzdi, S. G., Pais, I., LeBeau, F. E., Towers, S. K., Rozov, A., Buhl, E. H., . . . Monyer, H. (2001). Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron*, 31(3), 487-495.
- Horne, J. (1988). *Why We Sleep: The Function of Sleep in Humans and Other Mammals*, Oxford University Press, Oxford, U.K.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* (1st ed.): Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Isiegas, C., McDonough, C., Huang, T., Havekes, R., Fabian, S., Wu, L. J., . . . Abel, T. (2008). A novel conditional genetic system reveals that increasing neuronal cAMP enhances memory and retrieval. *J Neurosci*, 28(24), 6220-6230. doi:10.1523/jneurosci.2935-07.2008
- Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology*, 35(4), 605-612. doi:10.2307/1414040

- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265(5172), 679-682.
- Kistler, W. M., De Jeu, M. T., Elgersma, Y., Van Der Giessen, R. S., Hensbroek, R., Luo, C., . . . De Zeeuw, C. I. (2002). Analysis of Cx36 knockout does not support tenet that olivary gap junctions are required for complex spike synchronization and normal motor performance. *Ann N Y Acad Sci*, 978, 391-404.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci*, 10(9), 1206-1213. doi:10.1038/nn1959
- Kroes, M. C., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2010). Beta-adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement. *J Neurosci*, 30(11), 3959-3963. doi:10.1523/jneurosci.5469-09.2010
- Kumar, N. M., & Gilula, N. B. (1996). The gap junction communication channel. *Cell*, 84(3), 381-388.
- Lambert, J. D., & Jones, R. S. (1990). A reevaluation of excitatory amino acid-mediated synaptic transmission in rat dentate gyrus. *J Neurophysiol*, 64(1), 119-132.
- Long, M. A., Deans, M. R., Paul, D. L., & Connors, B. W. (2002). Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *J Neurosci*, 22(24), 10898-10905.
- Long, M. A., Jutras, M. J., Connors, B. W., & Burwell, R. D. (2005). Electrical synapses coordinate activity in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Neurosci*, 8(1), 61-66. doi:10.1038/nn1361
- Lopez, J., Gamache, K., Schneider, R., & Nader, K. (2015). Memory retrieval requires ongoing protein synthesis and NMDA receptor activity-mediated AMPA receptor trafficking. *J Neurosci*, 35(6), 2465-2475. doi:10.1523/jneurosci.0735-14.2015
- Louie, K., & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29(1), 145-156.
- Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 285(5435), 1870-1874.
- Maquet, P., Schwartz, S., Passingham, R., & Frith, C. (2003). Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 23(4), 1432-1440.
- Margineanu, D. G., & Klitgaard, H. (2006). The connexin 36 blockers quinine, quinidine and mefloquine inhibit cortical spreading depression in a rat neocortical slice model in vitro. *Brain Res Bull*, 71(1-3), 23-28. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.07.011
- Marian, V., & Neisser, U. (2000). Language-dependent recall of autobiographical memories. *J Exp Psychol Gen*, 129(3), 361-368.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613. doi:10.1038/nature05278

- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, 102(3), 419-457.
- McCracken, C. B., & Roberts, D. C. (2006). Neuronal gap junctions: expression, function, and implications for behavior. *Int Rev Neurobiol*, 73, 125-151. doi:10.1016/s0074-7742(06)73004-5
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- McGinty, D., & Szymusiak, R. (1990). Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci*, 13(12), 480-487.
- Molle, M., & Born, J. (2011). Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog Brain Res*, 193, 93-110. doi:10.1016/b978-0-444-53839-0.00007-7
- Mouret, J., Jeannerod, M., & Jouvet, M. (1963). [Electrical activity of the visual system during the paradoxical phase of sleep in the cat]. *J Physiol (Paris)*, 55, 305-306.
- O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., & Csicsvari, J. (2010). Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends Neurosci*, 33(5), 220-229. doi:10.1016/j.tins.2010.01.006
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Delbeuck, X., Degueldre, C., Aerts, J., . . . Maquet, P. (2001). Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans. *Neuroimage*, 14(3), 701-708. doi:10.1006/nimg.2001.0874
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9(4), 534-547. doi:10.1162/jocn.1997.9.4.534
- Plihal, W., & Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10(13), 2741-2747.
- Poldrack, R. A., Clark, J., Pare-Blagoev, E. J., Shohamy, D., Creso Moyano, J., Myers, C., & Gluck, M. A. (2001). Interactive memory systems in the human brain. *Nature*, 414(6863), 546-550. doi:10.1038/35107080
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315(5817), 1426-1429. doi:10.1126/science.1138581
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, Los Angeles.
- Richardson-Klavehn, A., Lee, M. G., Joubran, R., & Bjork, R. A. (1994). Intention and awareness in perceptual identification priming. *Mem Cognit*, 22(3), 293-312.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol*, 14(3), 208-212. doi:10.1016/j.cub.2004.01.027

- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25(41), 9398-9405. doi:10.1523/jneurosci.2149-05.2005
- Sato, S., McCutchen, C., Graham, B., Freeman, A., von Albertini-Carletti, I., & Alling, D. W. (1997). Relationship between muscle tone changes, sawtooth waves and rapid eye movements during sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(6), 627-632. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00072-2
- Schacter, D. L. (1987). Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Hum Neurobiol*, 6(2), 107-118.
- Schlagenhauf, P., Lobel, H., Steffen, R., Johnson, R., Popp, K., Tschopp, A., . . . Crevoisier, C. (1997). Tolerance of mefloquine by SwissAir trainee pilots. *Am J Trop Med Hyg*, 56(2), 235-240.
- Schmitz, D., Schuchmann, S., Fisahn, A., Draguhn, A., Buhl, E. H., Petrasch-Parwez, E., . . . Traub, R. D. (2001). Axo-axonal coupling. a novel mechanism for ultrafast neuronal communication. *Neuron*, 31(5), 831-840.
- Shepard, R. D., & Fletcher, A. (1998). Use of (+)-mefloquine for the treatment of malaria with reduced side-effects. *Int Patent Appl WO*, 9839003.
- Sohl, G., Maxeiner, S., & Willecke, K. (2005). Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nat Rev Neurosci*, 6(3), 191-200. doi:10.1038/nrn1627
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, 44, 453-495. doi:10.1146/annurev.ps.44.020193.002321
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13515-13522.
- Steele, R. J., & Morris, R. G. (1999). Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus*, 9(2), 118-136. doi:10.1002/(sici)1098-1063(1999)9:2<118::aid-hipo4>3.0.co;2-8
- Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci*, 22(8), 337-345.
- Steriade, M., & Amzica, F. (2003). Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*, 44 Suppl 12, 9-20.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-685.
- Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, 37(4), 563-576.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1997). "MDBF—Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen.", Hogrefe, Göttingen, Deutschland.
- Szapiro, G., Izquierdo, L. A., Alonso, M., Barros, D., Paratcha, G., Ardenghi, P., ... Izquierdo, I. (2000). Participation of hippocampal metabotropic glutamate receptors, protein kinase A and mitogen-activated protein kinases in memory retrieval. *Neuroscience*, 99(1), 1-5.

- Taylor, K. K., Tanaka, K. Z., Reijmers, L. G., & Wiltgen, B. J. (2013). Reactivation of neural ensembles during the retrieval of recent and remote memory. *Curr Biol*, 23(2), 99-106. doi:10.1016/j.cub.2012.11.019
- Thomas, S. A. (2015). Neuromodulatory signaling in hippocampus-dependent memory retrieval. *Hippocampus*, 25(4), 415-431. doi:10.1002/hipo.22394
- Thomson, D. M., & Tulving, E. (1970). *Associative encoding and retrieval: Weak and strong cues* (Vol. 86).
- Tonegawa, S., Pignatelli, M., Roy, D. S., & Ryan, T. J. (2015). Memory engram storage and retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, 35, 101-109. doi:10.1016/j.conb.2015.07.009
- Tulving, E., & Psotka, J. (1971). *Retroactive inhibition in free recall: Inaccessibility of information available in the memory store* (Vol. 87).
- Tulving, E., & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev*, 80, 352-373.
- van Essen, T. A., van der Giessen, R. S., Koekkoek, S. K., Vanderwerf, F., Zeeuw, C. I., van Genderen, P. J., . . . de Jeu, M. T. (2010). Anti-malaria drug mefloquine induces motor learning deficits in humans. *Front Neurosci*, 4, 191. doi:10.3389/fnins.2010.00191
- van Riemsdijk, M. M., Sturkenboom, M. C., Ditters, J. M., Tulen, J. H., Ligthelm, R. J., Overbosch, D., & Stricker, B. H. (2004). Low body mass index is associated with an increased risk of neuropsychiatric adverse events and concentration impairment in women on mefloquine. *Br J Clin Pharmacol*, 57(4), 506-512. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02035.x
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, 8(2), 112-119. doi:10.1101/lm.36801
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427(6972), 352-355. doi:10.1038/nature02223
- Wagner, U., Hallschmid, M., Rasch, B., & Born, J. (2006). Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biol Psychiatry*, 60(7), 788-790. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.061
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci*, 28(1), 51-64; discussion 64-104.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, 10(4), 275-284. doi:10.1101/lm.58503
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. *Nat Rev Neurosci*, 11(3), 218; author reply 218. doi:10.1038/nrn2762-c1
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.
- Wixted, J. T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu Rev Psychol*, 55, 235-269. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141555

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Hallschmid durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Feld (praktischer Betreuer) und Herrn Prof. Dr. Hallschmid (erster Berichterstatter).

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Feld, Herrn Haberstroh-Hess und Frau Alizadeh-Asfestani in Zusammenarbeit mit Frau Lisa Kleist durchgeführt, deren Dissertation die Wirkung von Mefloquin auf die Gedächtnisbildung während eines Wachintervalls zum Gegenstand haben wird.

Die Auswertung der Polysomnogramme erfolgte nach Anleitung durch Frau Dr. Zinke zu gleichen Teilen durch die Autorin sowie Frau Kleist. Die statistische Auswertung der Daten aus den Gedächtnistests, Polysomnogrammen und Fragebögen sowie die Erstellung der Abbildungen und Tabellen wurde von Herrn Dr. Feld übernommen. Die Auswertung der Blutproben erfolgte durch das Labor Dr. Eberhard & Partner (Dortmund, Deutschland).

Ich versichere, das Manuskript selbstständig unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hallschmid sowie Herrn Dr. Feld verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Pforzheim, den 22.01.2018

Kerstin Brugger

9 Anhang

9.1 Fragebögen

Nachbefragungsbogen 1

1. Glauben Sie, dass Sie letzte Nacht das Placebo oder das Medikament erhalten haben?

☐ Medikament

☐ Placebo

2. Wie sicher sind Sie sich, dass Sie in Ihrer obigen Einschätzung richtig liegen?

	Gar nicht		Mittel		Sehr
Sicher	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Wie haben Sie sich gestern gefühlt, als Sie die Gedächtnistests lernen mussten?

Gefühl	Gar nicht		Mittel		Sehr
Motiviert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Überfordert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vergnügt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Müde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anderes: _____

4. Wie haben Sie sich heute gefühlt, als Sie die Gedächtnistests wiedergeben mussten?

Gefühl	Gar nicht		Mittel		Sehr
Motiviert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Überfordert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vergnügt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Müde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anderes: _____

5. Sie sollten bestimmte Verhaltensregeln vor und während der Versuchstage beachten. Haben Sie folgendes Verhalten in den letzten 2 Tagen durchgeführt?

	Ja	Nein	Kommentar
Geschlechtsverkehr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Koffeinkonsum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Rauchen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Alkoholkonsum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Tagsüber schlafen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Medikamente nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Stresssituationen vermeiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Leichtes fettarmes Essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Ist Ihnen heute etwas Unerwartetes passiert (z.B. Autounfall oder Beförderung)? _____

Nachbefragungsbogen 2 (Wichtig: Erst nach der zweiten Experimentalsitzung!)

Zuerst geht es nur um die erste Experimentalnacht! D.h. es geht um die Nacht, die mindestens 4 Wochen her ist.

1. Haben Sie irgendwelche Strategien angewendet, um die Gedächtnisinhalte besser zu lernen (z.B. Assoziationen: Krokodil – Zigarre → Vorstellung: ein Krokodil raucht eine Zigarre)?

☐ Ja

☐ Nein

2. Wenn „Ja“ welche Lernstrategien haben Sie angewendet?

Wortpaare lernen: _____

Sequenz mit den Fingern tippen:

Memory lernen:

3. Haben Sie sich nach dem Lernen und/oder tagsüber irgendwann bemüht, die gelernten Gedächtnisinhalte zu wiederholen?

☐ Ja

☐ Nein

4. Wenn „Ja“, wie sind Sie vorgegangen?

Wortpaare: _____

Sequenz mit den Fingern tippen:

Memory:

Als nächstes geht es nur um die zweite Experimentalnacht!

5. Haben Sie irgendwelche Strategien angewendet, um die Gedächtnisinhalte besser zu lernen (z.B. Assoziationen: Krokodil – Zigarre → Vorstellung ein Krokodil raucht eine Zigarre)?

☐ Ja

☐ Nein

6. Wenn „Ja“ welche Lernstrategien haben Sie angewendet?

Wortpaare lernen: _____

Sequenz mit den Fingern tippen:

Memory lernen:

7. Haben Sie sich nach dem Lernen und/oder tagsüber irgendwann bemüht, die gelernten Gedächtnisinhalte zu wiederholen?

☐ Ja

☐ Nein

8. Wenn „Ja“, wie sind Sie vorgegangen?

Wortpaare: _____

Sequenz mit den Fingern tippen:

Memory:

9.2 Tabellen

Tabelle 5: Schlafdauer: I. Verteilung der Schlafstadien [%] innerhalb einer Nacht, F-Werte und p-Werte (ANCOVA) des Vergleichs der Schlafstadien [in %] zwischen den Bedingungen. II. Verteilung der Schlafstadien [Minuten] sowie der Gesamtschlafdauer [Minuten] innerhalb einer Nacht, F-Werte und p-Werte (ANCOVA) des Vergleichs der Schlafstadien [in Minuten] zwischen den Bedingungen.

I.	Mefloquin [%]		Placebo [%]		F-Wert $F_{(1,10)}$ [%]	p-Wert [%]
	MW	SEM	MW	SEM		
Wach	3,91	1,04	1,98	0,50	2,22	0,17
NonREM1	6,51	0,89	5,57	0,60	0,21	0,66
NonREM2	55,17	1,40	55,30	0,73	0,22	0,65
NonREM3	8,69	0,82	9,99	0,64	1,45	0,26
NonREM4	2,64	0,67	2,29	0,72	0,07	0,79
Tiefschlaf	11,33	1,22	12,29	0,88	0,37	0,56
REM-Schlaf	21,90	1,11	23,56	1,32	0,14	0,72

II.	[Minuten]		[Minuten]		[Minuten]	[Minuten]
Wach	18.50	4.97	9.25	2.37	2.28	0.16
NonREM1	30.71	4.18	26.33	2.88	0.23	0.64
NonREM2	260.17	6.83	261.00	3.96	0.14	0.72
NonREM3	41.00	3.83	47.17	3.13	0.14	0.26
NonREM4	12.50	3.14	11.00	3.46	0.06	0.81
Tiefschlaf	53.50	5.71	58.17	4.36	0.38	0.55
REM-Schlaf	103.08	5.01	110.92	5.80	0.14	0.71
Gesamt	471.63	2.79	471.83	2.68	0.07	0.80

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Architektur des Schlafes, S. 12
Abbildung 2	Strukturformel Mefloquin, S. 27
Abbildung 3	Mefloquin-Serumkonzentration, S. 45
Abbildung 4	Memory: Korrekt gelernte Bildpaare, S. 46
Abbildung 5	Memory: Differenz der Memory-Leistung, S. 46
Abbildung 6	Wortpaare: Anzahl an korrekten Wortpaaren, S. 47
Abbildung 7	Wortpaare: Differenz der Wortpaar-Leistung, S. 47
Abbildung 8	Fingertapping: Fehlerrate, S. 50
Abbildung 9	Fingertapping: Differenz der Fehlerrate, S. 50
Abbildung 10	Schlafstadien, S. 50
Abbildung 11	Stanford-Schläfrigkeitsskala, S. 51
Abbildung 12	MDBF: Stimmung, S. 52
Abbildung 13	MDBF: Wachheit, S.52
Abbildung 14	MDBF: Ruhe, S. 52
Abbildung 15	PVT, S. 53
Abbildung 16	WFT, S. 54
Abbildung 17	Merkfähigkeits-Test: Anzahl wiedergegebener Zahlen im freien Abruf, S. 55
Abbildung 18	Merkfähigkeits-Test: Sensitivität der Wiedererkennung, S. 55

9.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Standardisierter Versuchsablauf, S. 34-35
Tabelle 2	Fingertapping, S. 49
Tabelle 3	Merkfähigkeits-Test, S. 55
Tabelle 4	Verblindung, S. 56
Tabelle 5	Schlafdauer, S. 82

10 Danksagung

Ein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Manfred Hallschmid und Dr. Gordon Feld für die Bereitstellung des Themas sowie die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung der Experimente und der Fertigstellung der Dissertationsschrift.

Ich möchte mich zudem bei Lisa Kleist für Ihre Mitarbeit an der Studie, Unterstützung und Hilfe bedanken. Danken möchte ich weiterhin Mario Haberstroh-Hess und João Santiago für die Betreuung der Studie als Studienärzte. Mein Dank gilt zudem allen anderen Mitarbeiter und Doktoranden des Instituts für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie für eine gute und kollegiale Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich bei den Probanden bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und allen Freunden, die mich während der gesamten Promotionszeit unterstützt haben.